

DAFTAR ISI

Halaman Sampul Depan.....	i
Halaman Sampul Dalam	ii
Prasyarat gelar	iii
Lembar Pengesahan	iv
Panitia Penguji Tesis	v
Lembar Orisinalitas	vi
Ucapan Terima Kasih	vii
<i>Summary</i>	xi
<i>Abstract</i>	xvi
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL	xix
DAFTAR GAMBAR	xx
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxi
DAFTAR SINGKATAN	xxii

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan umum	5
1.3.2 Tujuan khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Manfaat bagi ilmu pengetahuan.....	6
1.4.2 Manfaat klinik.....	7

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Payudara.....	8
2.1.1 Pengertian dan epidemiologi.....	8
2.1.2 Klasifikasi kanker payudara.....	9
2.1.3 Gejala klinis kanker payudara.....	9
2.2 Jenis Molekuler Kanker Payudara	10
2.2.1 Luminal A	10
2.2.2 Luminal B	11
2.2.3 HER2.....	11
2.2.4 <i>Basal-like</i>	11
2.2.5 <i>Normal-like</i>	12
2.2.6 <i>Claudin-low</i>	12
2.3 Model Kanker Payudara pada Tikus.....	12
2.4 Karsinogenesis	14
2.4.1 Kemampuan sel kanker dalam mencukupi kebutuhan <i>growth signal</i> sendiri.....	15
2.4.2 Sel kanker memiliki insensitivitas terhadap <i>antigrowth</i> <i>signals</i>	15

2.4.3 Kemampuan sel kanker dalam meloloskan diri dari apoptosis	16
2.4.4 Sel kanker memiliki potensi untuk bereplikasi tanpa batas	18
2.4.5 Sel kanker mampu melakukan angiogenesis yang berkelanjutan	17
2.4.6 Kemampuan sel kanker dalam melakukan invasi dan metastasis	19
2.5 <i>Tumor Microenvironment</i>	20
2.5.1 <i>Cancer Associated Fibroblasts (CAFs)</i>	21
2.5.2 Sel inflamatori	21
2.5.3 Jaringan pembuluh darah dan limfatik	22
2.5.4 Pericyte	23
2.5.5 Sel adiposa	23
2.6 <i>Immunosurveillance</i> terhadap Kanker	24
2.7 Mekanisme Angiogenesis Kanker	24
2.8 <i>Annona muricata L</i>	25
2.8.1 Alkaloid	27
2.8.2 <i>Acetogenins</i>	27
2.8.3 Senyawa fenol	28
2.9 Manfaat Anti-kanker <i>Annona muricata</i>	28

BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian	29
3.2 Narasi Kerangka Konsep	30
3.3 Hipotesis Penelitian	31

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	32
4.2 Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel	33
4.3 Variabel Penelitian	35
4.4 Alat dan Bahan Penelitian	35
4.4.1 Alat dan bahan pembuatan ekstrak	35
4.4.2 Alat dan bahan pembuatan karsinogen	35
4.4.3 Alat dan bahan pembuatan sediaan	35
4.4.4 Pewarnaan histologis jaringan (HE)	35
4.4.5 Pewarnaan histokimia	35
4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian	36
4.5.1 Lokasi penelitian	36
4.5.2 Waktu penelitian	37
4.6 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data	37
4.6.1 Pembuatan ekstrak daun <i>Annona muricata</i> dengan metode maserasi	37
4.6.2 Induksi kanker payudara pada tikus putih	38
4.6.3 Perlakuan pada hewan coba tikus putih	39
4.6.4 Pewarnaan Haemotoxylin Eosin (HE)	39

4.6.5	Prosedur pemeriksaan imunohistokimia	40
4.7	Definisi Operasional	41
4.8	Analisis Data	42
4.9	Alur Penelitian	43
BAB 5 HASIL DAN ANALISA DATA		
5.1	Distribusi Data Ekspresi <i>Vascular Endothelial Growth Factor-A</i> (VEGF-A) pada Jaringan Kanker Payudara Tikus	46
5.2	Sel yang mengekspresikan <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (VEGF-A)	47
5.3	Distribusi Data Ekspresi <i>TGF-β</i> pada Jaringan Kanker Payudara Tikus.....	51
5.4	Sel yang mengekspresikan <i>Transforming Growth Factor – β</i> (TGF- β).....	52
5.5	Hubungan Antara Ekspresi TGF- β dengan VEGF-A pada Tikus Model Kanker Payudara	54
BAB 6 PEMBAHASAN		
6.1	Pengaruh Ekstrak Etanol Daun <i>A. muricata</i> terhadap Ekspresi VEGF-A pada Jaringan Kanker Payudara Tikus <i>Sparaque dawley</i>	59
6.2	Pengaruh Ekstrak Etanol Daun <i>A. muricata</i> terhadap Ekspresi TGF- β pada Jaringan Kanker Payudara Tikus Model Kanker....	61
6.3	Pengaruh Dosis Ekstrak Etanol Daun <i>Annona muricata</i> terhadap Ekspresi VEGF-A dan TGF- β	63
6.4	Hubungan Antara Ekspresi TGF- β dengan VEGF-A pada Tikus Model Kanker Payudara	64
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN		
7.1	Kesimpulan	65
7.2	Saran	65
DAFTAR PUSTAKA		66
LAMPIRAN		71

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1	Hasil uji Mann-Whitney VEGF-A.....	48
------------------	------------------------------------	----

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Bentuk pohon (A); daun (B); bunga (C); dan buah (D).....	26
Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian.....	30
Gambar 4.1 Skema rancangan penelitian	33
Gambar 4.2 Diagram proses penelitian	44
Gambar 5.1 Distribusi ekspresi VEGF-A pada kelompok tikus	47
Gambar 5.2 Hasil imunohistokimia jaringan kanker payudara hewan coba kelompok kontrol (K0) dengan menggunakan antibodi anti VEGF-A dengan pembesaran foto 400x.....	49
Gambar 5.3 Hasil imunohistokimia jaringan kanker payudara hewan coba kelompok perlakuan 1 (KP1) dengan menggunakan antibodi anti VEGF-A dengan pembesaran foto 400x.....	50
Gambar 5.4 Hasil imunohistokimia jaringan kanker payudara hewan coba kelompok perlakuan 1 (KP1) dengan menggunakan antibodi anti VEGF-A dengan pembesaran foto 400x.....	51
Gambar 5.5 Distribusi data ekspresi TGF- β pada kelompok tikus.....	52
Gambar 5.6 Hasil imunohistokimia jaringan kanker payudara hewan coba kelompok kontrol (K0) dengan menggunakan antibodi anti TGF- β dengan pembesaran foto 400x	53
Gambar 5.7 Hasil imunohistokimia jaringan kanker payudara hewan coba kelompok perlakuan 1 yaitu dosis 300 mg/kgBB (KP1) dengan menggunakan antibodi anti TGF- β dengan pembesaran foto 400x	54
Gambar 5.8 Hasil imunohistokimia jaringan kanker payudara hewan coba kelompok perlakuan 2 yaitu dosis 600 mg/kgBB (KP1) dengan menggunakan antibodi anti TGF- β dengan pembesaran foto 400x	55

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Sertifikat Kelaikan Etik	70
Lampiran 2 Tahapan Pewarnaan Hematoksin Eosin	71
Lampiran 3 Tahapan Pewarnaan Imunohistokimia.....	72
Lampiran 4 Tampilan Klinis Kanker Payudara pada Tikus <i>Sprague dawley</i> ..	75
Lampiran 5 Hasil Pewarnaan Imunohistokimia	76
Lampiran 6 Antibodi anti TGF- β dan VEGF-A.....	77
Lampiran 7 Datasheet Antibodi	78
Lampiran 8 Hasil Pembacaan Imunohistokimia VEGF-A dan TGF- β	81
Lampiran 9 Hasil Uji Statistik.....	82

DAFTAR SINGKATAN

α -SMA	<i>alpha-smooth muscle actin</i>
AGEs	Acetogenin
ALKs	Alkaloid
ARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
BCSM	<i>breast cancer-specific mortality</i>
CAFs	<i>Cancer Associated Fibroblasts</i>
CP	cyclopeptides
DMBA	7,12-Dimethylbenz(a)anthracene
EGF-R/erbB	<i>epidermal GF receptor</i>
EGF	<i>epidermal growth factor</i>
EMT	<i>Epithelial-to-mesenchymal transition</i>
ER	<i>esstrogen receptor</i>
FGF-2	<i>fibroblast growth factor-2</i>
FTG	flavonol triglycoside
G-CSF	<i>granulocyte colony-stimulating factor</i>
GF	<i>growth factor</i>
HGF	<i>hematopoietic growth factor</i>
IFN- γ	interferon- γ
IL-12	interleukin-12
MDSC	<i>myeloid-derived suppressor cells</i>
MC	Methylcholanthrene
MGs	megastigmanes
NK cell	<i>natural killer cell</i>
NMU	N-methyl-N-nitrosourea
PAH	<i>polycyclic aromatic hydrocarbons</i>
PDGF	<i>platelet-derived growth factor</i>
Ph1P	2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-B]pyridine
PL	Phenolics
PR	<i>progesteron receptor</i>
pRb	<i>retinoblastoma protein</i>
TGF- β	<i>transforming growth factor-β</i>
THF	etrahydroflurans
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>