

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
KATA PENGANTAR.....	xvii
INTISARI	xix
ABSTRACT.....	xx
BAB I. PENDAHULUAN.....	21
A. Latar Belakang	21
B. Rumusan Masalah Penelitian	23
C. Tujuan Penelitian	24
1. Tujuan Umum	24
2. Tujuan Khusus	24
D. Manfaat Penelitian	24
E. Keaslian dan Kebaruan Penelitian.....	25
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	28
A. Tinjauan Pustaka.....	28
1. Senyawa Kalkon-3	28
a. Sintesis	28
b. Aktivitas Antikanker	29
c. Mekanisme Inhibisi EGFR.....	30
2. EGFR sebagai Target Terapi Antikanker	31

a. EGFR dan Proliferasi	33
b. EGFR dan Apoptosis.....	37
c. EGFR dan Angiogenesis	39
d. EGFR dan Invasi	42
3. EGFR pada Karsinogenesis Kanker Payudara	44
4. Kanker Payudara	46
a. Epidemiologi.....	46
b. Faktor prognosis.....	47
c. Terapi	48
5. Metode Analisis Antikanker.....	49
a. In vitro pada Galur Sel Kanker Payudara.....	49
b. In vivo pada Hewan Model Kanker Payudara.....	53
B. Landasan Teori dan Kerangka Teori.....	55
C. Hipotesis	61
BAB III. METODE PENELITIAN.....	62
A. Rancangan Penelitian	62
B. Subjek Penelitian dan Sampel Penelitian	62
C. Waktu dan Lokasi Penelitian.....	64
D. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	64
E. Bahan dan Alat Penelitian	66
1. Bahan	66
2. Alat.....	67
F. Jalannya Penelitian.....	67
1. Preparasi Bahan.....	67
2. Uji aktivitas sitotoksik senyawa kalkon-3	68
3. Uji mekanisme aksi molekuler senyawa kalkon-3 <i>in vitro</i>	72
4. Uji mekanisme aksi molekuler senyawa kalkon-3 <i>in vivo</i> dan pengamatan gambaran klinis dan histologis.....	78
G. Analisis Hasil	84

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	85
A. Hasil Penelitian	85
1. Aktivitas anti-kanker kalkon-3 <i>in-vitro</i> pada sel kanker payudara T-47D, MCF-7, dan MDA-MB-231	85
a. Hasil uji sitotoksik kalkon-3	85
b. Hasil uji selektivitas kalkon-3	88
c. Hasil uji hambatan aktivasi EGFR oleh kalkon-3	90
d. Hasil uji hambatan proliferasi kalkon-3	93
e. Hasil uji induksi apoptosis kalkon-3	112
f. Hasil uji hambatan angiogenesis kalkon-3: Ekspresi VEGF	133
g. Hasil uji hambatan migrasi kalkon-3: Scratch wound healing assay	136
h. Hasil uji hambatan migrasi kalkon-3: Ekspresi E-cadherin	145
i. Hubungan antara hambatan aktivasi EGFR dengan aktivitas anti-kanker kalkon-3: Antiproliferatif, induksi apoptosis, antiangiogenesis, hambatan migrasi dan invasi	148
2. Aktivitas anti-kanker kalkon-3 <i>in vivo</i> pada tikus yang diinduksi DMBA	154
a. Karakteristik histopatologis: Jumlah nodul, multiplisitas, volume tumor, tipe histologis, dan derajat histologis	154
b. Hasil uji hambatan aktivasi EGFR: Ekspresi EGFR, pEGFR	160
c. Hasil uji hambatan proliferasi: Ekspresi cyclin-D1	162
d. Hasil uji induksi apoptosis: Ekspresi caspase-9, caspase-3, bcl-xl	164
e. Anti-angiogenesis dan migrasi: Ekspresi VEGF	167
f. Hubungan antara hambatan aktivasi EGFR dengan aktivitas anti-kanker kalkon-3: Antiproliferatif, induksi apoptosis, antiangiogenesis, hambatan migrasi dan invasi	169
B. Pembahasan	170
1. Aktivitas anti-kanker kalkon-3 <i>in-vitro</i> pada sel kanker payudara T-47D, MCF-7, dan MDA-MB-231	170
a. Kalkon-3 bersifat sitotoksik terhadap sel kanker payudara T-47D, MCF-7, dan MDA-MB-231	170

b.	Kalkon-3 bersifat selektif terhadap sel kanker payudara T-47D, MCF-7, dan MDA-MB-231	174
c.	Kalkon-3 menghambat aktivasi EGFR pada sel T-47D, MCF-7, dan MDA-MB-231	175
d.	Kalkon-3 menghambat proliferasi sel T-47D, MCF-7, dan MDA-MB-231	178
2).	Kalkon-3 menghambat proliferasi sel T-47D, MCF-7, dan MDA-MB-231 melalui hambatan siklus sel yang diperantarai oleh cyclin-D1	187
e.	Kalkon-3 bersifat sitotoksik dengan menginduksi kematian sel T-47D, MCF-7, dan MDA-MB-231	189
f.	Kalkon-3 menghambat angiogenesis pada sel kanker payudara T-47D, MCF7, dan MDA-MB-231 melalui hambatan ekspresi VEGF	202
g.	Kalkon-3 menghambat aktivitas migrasi pada sel kanker payudara MDA-MB-231	205
h.	Kalkon-3 menghambat migrasi dan invasi pada sel kanker payudara MDA-MB-231 dengan meningkatkan ekspresi E-cadherin	207
i.	Aktivitas anti-kanker kalkon-3 pada sel T-47D, MCF-7 dan MDA-MB-231 diperantarai oleh hambatan aktivasi EGFR: Antiproliferatif, induksi apoptosis, antiangiogenesis, dan hambatan migrasi	210
2.	Aktivitas anti-kanker kalkon-3 <i>in vivo</i> pada tikus yang diinduksi DMBA	212
a.	Kalkon-3 menghambat pertumbuhan kanker payudara pada tikus yang diinduksi DMBA	212
b.	Kalkon-3 menghambat aktivasi EGFR pada kanker payudara tikus yang diinduksi DMBA	214
c.	Kalkon-3 menghambat pertumbuhan kanker payudara dengan menghambat ekspresi cyclin-D1 pada tikus yang diinduksi DMBA	215
d.	Kalkon-3 menginduksi apoptosis jalur intrinsik pada kanker payudara tikus yang diinduksi DMBA.	216
e.	Kalkon-3 menghambat angiogenesis dengan menghambat ekspresi VEGF pada tikus yang diinduksi DMBA	217
C.	Ringkasan Hasil Penelitian	218
BAB V.	KESIMPULAN DAN SARAN	222
A.	Kesimpulan	222
B.	Saran	222

RINGKASAN.....	224
SUMMARY.....	240
DAFTAR PUSTAKA.....	254
LAMPIRAN.....	275