

DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL PENELITIAN	i
Lembar Pengesahan	ii
Surat Pernyataan	iii
Pernyataan Promovendus	iv
Prakata	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
INTISARI	xviii
 BAB I. PENDAHULUAN	 1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	7
D. Manfaat Penelitian	8
E. Keaslian Penelitian	8
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	 11
A. Autofagi	11
B. Respon sel terhadap kekurangan nutrisi	12
C. Autofagi dan metabolisme sel	13
D. Autofagi dan homeostasis seluler	14
E. Autofagi dalam respon seluler terhadap kekurangan nutrisi	14
F. Autofagi dan Kanker	17
G. Autofagi dan Terapi Kanker	23
H. Efek Gen dan Protein dalam Mekanisme Autofagi pada Kanker Payudara	24
I. Autofagi dan Resistensi Terapi Pada Kanker Payudara	32
J. Pengobatan Kanker Payudara dengan Pendekatan Berdasarkan Mekanisme Autofagi	36
K. Ekspresi mTOR pada Kanker Payudara	47
L. mTOR dan Progresifitas Kanker Payudara	52
M. mTOR dan Prognosis Kanker Payudara	57
N. Beclin 1 dan Kanker Payudara	71
O. Beclin 1 dan Progresifitas Kanker Payudara	75
P. Beclin 1 dan Prognosis Kanker Payudara	83
Q. Modul Inisiasi Autofagi	89
R. Kerangka Teori	92
S. Kerangka Konsep	93
T. Hipotesis	94

BAB III. METODE PENELITIAN	95
A. Rancangan penelitian	95
B. Identifikasi variabel	95
C. Populasi (Subyek) Penelitian	96
D. Kriteria Inklusi	96
E. Kriteria Eksklusi	97
F. Besar Sampel	97
G. Definisi Operasional	99
H. Waktu dan tempat penelitian	103
I. Pelaksanaan Penelitian	105
J. Analisa statistik	112
K. Aspek etika penelitian	114
L. Keterbatasan penelitian	115
M. Alur Penelitian	116

BAB IV. HASIL	
A. Jalannya Penelitian	117
B. Karakteristik subyek penelitian	119
C. Ekspresi mTOR pada jaringan Tumor	121
D. Hubungan antara usia subyek berumur sampai dengan 50 tahun dengan ekspresi mTOR	122
E.1. Hubungan antara ukuran tumor dengan ekspresi mTOR	123
E.2. Hubungan antara keterlibatan kelenjar getah bening aksila dengan ekspresi mTOR	124
E.3. Hubungan antara stadium dengan ekspresi mTOR	125
F. Hubungan antara derajat diferensiasi histopatologi dengan ekspresi mTOR	127
G.1. Hubungan antara ekspresi estrogen reseptor dengan ekspresi mTOR	128
G.2. Hubungan antara ekspresi progesteron reseptor dengan ekspresi mTOR	129
G.3. Hubungan antara overekspresi HER2neu reseptor dengan ekspresi mTOR	130
G.4. Hubungan antara subtype molekuler dengan ekspresi mTOR	131
H. Hubungan antara stadium prognostik patologi dengan ekspresi mTOR	132
I. Hubungan antara kejadian kekambuhan lokoregional dengan ekspresi mTOR	134
J. Hubungan antara kejadian metastasis jauh dengan ekspresi mTOR	136
K. Hubungan antara ketahanan hidup dengan ekspresi mTOR	139
L. Ekspresi beclin 1 pada jaringan tumor	141
M. Hubungan antara usia subyek berumur sampai dengan 50 tahun dengan ekspresi beclin 1	142

M.1. Hubungan antara ukuran tumor dengan ekspresi beclin1	143
M.2. Hubungan antara keterlibatan kelenjar getah bening aksila dengan ekspresi beclin 1	144
M.3. Hubungan antara stadium dengan ekspresi beclin 1	145
N. Hubungan antara derajat diferensiasi histopatologi dengan ekspresi beclin 1	146
O.1. Hubungan antara ekspresi estrogen reseptor dengan ekspresi beclin 1	147
O.2. Hubungan antara ekspresi progesteron reseptor dengan ekspresi beclin 1	148
O.3 Hubungan antara overekspresi HER2neu reseptor dengan ekspresi beclin 1	149
O.4. Hubungan antara sub tipe molekuler dengan ekspresi beclin 1	150
P. Hubungan antara stadium prognostik patologi dengan ekspresi protein beclin 1	151
Q. Hubungan antara kejadian kekambuhan lokoregional dengan ekspresi beclin 1	153
R. Hubungan antara kejadian metastasis jauh dengan ekspresi beclin 1	155
S. Hubungan antara ketahanan hidup dengan ekspresi beclin 1	158
T. Perbandingan ekspresi protein mTOR dan beclin 1 pada jaringan tumor	161
U. Rangkuman Hasil	166
 BAB V. PEMBAHASAN	 171
 BAB VI. SIMPULAN & SARAN	 181
A. Simpulan	181
B. Saran	182
 DAFTAR PUSTAKA	 183
 LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian	8
Tabel 2. Perbandingan ekspresi protein mTOR dan beclin 1 pada jaringan tumor	104
Tabel 3. Karakteristik hasil penelitian	119
Tabel 4. Ekspresi mTOR pada jaringan tumor subyek	122
Tabel 5. Hubungan antara batas usia 50 tahun dengan kekuatan ekspresi mTOR	123
Tabel 6. Distribusi ukuran tumor dan ekspresi protein mTOR pada jaringan tumor	123
Tabel 7. Hubungan antara ukuran tumor dengan kekuatan ekspresi mTOR.....	124
Tabel 8. Distribusi keterlibatan kelenjar getah bening dan ekspresi mTOR pada jaringan tumor	124
Tabel 9. Hubungan antara jumlah kelenjar getah bening positif dengan kekuatan ekspresi mTOR	124
Tabel 10. Distribusi stadium anatomik patologi dan ekspresi mTOR pada jaringan tumor	126
Tabel 11. Hubungan antara stadium anatomik patologi dengan kekuatan ekspresi mTOR	126
Tabel 12. Distribusi derajat diferensiasi histopatologi dan ekspresi mTOR pada jaringan tumor	127
Tabel 13. Hubungan antara derajat diferensiasi histopatologi dengan ekspresi mTOR positif	128
Tabel 14. Hubungan antara ekspresi estrogen reseptor dengan kekuatan ekspresi mTOR	129
Tabel 15. Hubungan antara ekspresi progesteron reseptor dengan kekuatan ekspresi mTOR.....	130
Tabel 16. Hubungan antara overekspresi HER2neu reseptor dengan kekuatan ekspresi mTOR.....	131

Tabel 17. Distribusi subtype molekuler kanker payudara dan ekspresi mTOR pada jaringan tumor.....	131
Tabel 18. Hubungan antara subtype molekuler dengan kekuatan ekspresi mTOR.....	132
Tabel 19. Distribusi stadium prognostik patologik dan ekspresi mTOR pada jaringan tumor	132
Tabel 20. Hubungan antara ekspresi mTOR pada jaringan tumor dengan stadium prognostik patologik	133
Tabel 21. Hubungan antara kekambuhan lokoregional dengan kekuatan ekspresi mTOR.....	134
Tabel 22. Analisis hubungan antara kekuatan ekspresi mTOR positif kekambuhan lokoregional.....	135
Tabel 23. Perhitungan Risiko relatif dan kekuatan penelitian dari hasil analisa ekspresi mTOR dan kekambuhan lokoregional	136
Tabel 24. Hubungan antara kejadian metastasis jauh dengan kekuatan ekspresi mTOR.....	137
Tabel 25. Analisis hubungan antara kekuatan ekspresi mTOR dengan metastasis jauh.....	137
Tabel 26. Risiko relatif dan kekuatan penelitian dari hasil analisa ekspresi mTOR dan kejadian metastasis	138
Tabel 27. Hubungan antara ketahanan hidup dengan kekuatan ekspresi mTOR.....	139
Tabel 28. Analisis hubungan antara kekuatan ekspresi mTOR dengan ketahanan hidup.....	140
Tabel 29. Risiko relatif dan kekuatan penelitian dari hasil analisa ekspresi mTOR dan ketahanan hidup	141
Tabel 30. Ekspresi beclin 1 pada jaringan tumor subyek.....	142
Tabel 31. Hubungan antara batas usia 50 tahun dengan kekuatan ekspresi beclin 1.....	143
Tabel 32. Distribusi ukuran tumor dan ekspresi beclin 1 pada jaringan tumor	143
Tabel 33. Hubungan antara ukuran tumor dengan kekuatan ekspresi beclin 1.....	144

Tabel 34. Distribusi keterlibatan kelenjar getah bening dan ekspresi beclin 1 pada jaringan tumor.....	144
Tabel 35 . Hubungan antara jumlah kelenjar getah bening positif dengan kekuatan ekspresi beclin 1	145
Tabel 36. Distribusi stadium anatomik patologik dan ekspresi beclin 1 pada jaringan tumor	145
Tabel 37. Hubungan antara stadium anatomik patologik dengan kekuatan ekspresi beclin 1	146
Tabel 38. Distribusi derajat diferensiasi histopatologi dan ekspresi beclin 1 pada jaringan tumor	146
Tabel 39. Hubungan antara derajat diferensiasi histopatologi dengan kekuatan ekspresi beclin 1.....	147
Tabel 40. Hubungan antara ekspresi estrogen reseptor dengan kekuatan ekspresi beclin 1.....	148
Tabel 41. Hubungan antara ekspresi progesteron reseptor dengan kekuatan ekspresi beclin 1.....	149
Tabel 42. Hubungan antara overekspresi HER2neu reseptor dengan kekuatan ekspresi beclin1.....	150
Tabel 43. Distribusi subtipe molekuler kanker payudara dan ekspresi beclin 1 pada jaringan tumor.....	150
Tabel 44. Hubungan antara subtipe molekuler dengan kekuatan ekspresi beclin 1.....	151
Tabel 45. Distribusi kekuatan ekspresi protein beclin 1 pada jaringan tumor dengan stadium prognostik patologik	151
Tabel 46. Hubungan antara kekuatan ekspresi protein beclin 1 pada jaringan tumor dengan stadium prognostik patologik	152
Tabel 47. Hubungan antara kekambuhan lokoregional dengan kekuatan ekspresi beclin 1.....	153
Tabel 48. Analisis hubungan antara kekuatan ekspresi beclin 1 dengan kekambuhan lokoregional.....	154
Tabel 49. Risiko relatif dan kekuatan penelitian dari hasil analisa ekspresi beclin 1 dan kekambuhan lokoregional	155

Tabel 50. Hubungan antara kejadian metastasis dengan kekuatan ekspresi beclin 1.....	155
Tabel 51. Analisis hubungan antara kekuatan ekspresi beclin 1 dengan metastasis jauh.....	156
Tabel 52. Risiko relatif dan kekuatan penelitian dari hasil analisa ekspresi beclin 1 dan kejadian metastasis	157
Tabel 53. Hubungan antara ketahanan hidup dengan kekuatan ekspresi beclin 1.....	159
Tabel 54. Analisis hubungan antara kekuatan ekspresi beclin 1 dengan ketahanan hidup.....	159
Tabel 55. Risiko relatif dan kekuatan penelitian dari hasil analisa ekspresi beclin 1 dan ketahanan hidup	160
Tabel 56. Perbandingan ekspresi protein mTOR dan beclin 1 pada jaringan tumor	162
Tabel 57. Distribusi antara perbandingan ekspresi protein mTOR dan beclin 1 pada jaringan tumor dengan stadium prognostik	162
Tabel 58. Hubungan antara perbandingan ekspresi protein mTOR dan beclin 1 pada jaringan tumor dengan kelompok stadium prognostik patologik ...	163
Tabel 59. Hubungan antara perbandingan ekspresi mTOR dan beclin 1 pada jaringan tumor dengan ketahanan hidup	164
Tabel 60. Hubungan antara perbandingan ekspresi mTOR dan beclin 1 pada jaringan tumor dengan ketahanan hidup	165

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tahap-tahap proses autofagi	12
Gambar 2. Stress metabolik dan autofagi.....	13
Gambar 3 . Hubungan antara autofagi dan perkembangan tumor.....	18
Gambar 4. Hubungan autofagi dengan <i>tumor microenvironment</i> dalam perkembangan tumor.....	19
Gambar 5. Apoptosis, Autofagi, nekroptosis dan metastasis kanker.....	21
Gambar 6 : <i>Hallmark of anti-cancer drug resistance</i>	34
Gambar 7. Metformin menekan pembaruan diri dan proliferasi dari sel punca kanker payudara yang resisten trastuzumab.....	43
Gambar 8. Stres oksidatif mitokondria memicu progresi tumor dan metastasis.....	46
Gambar 9. Jalur PI3K/Akt/mTOR.....	50
Gambar 10. Fungsi beclin 1 yang bersifat independen autofagi pada kanker.....	74
Gambar 11. Modul inisiasi autofagi.....	91
Gambar 12. Kerangka teori.....	92
Gambar 13. Kerangka konsep	93
Gambar 14. Hasil penghitungan sampel penelitian.....	99
Gambar 15. Alur penelitian.....	116
Gambar 16. Jalannya penelitian.....	117
Gambar 17 . Grafik Hubungan antara kekuatan ekspresi mTOR dengan kekambuhan lokoregional.....	135
Gambar 18. Grafik Hubungan antara kekuatan ekspresi mTOR dengan metastasis jauh.....	138
Gambar 19. Grafik Hubungan antara kekuatan ekspresi mTOR dengan ketahanan hidup.....	140

Gambar 20. Grafik Hubungan antara kekuatan ekspresi beclin 1 dengan kekambuhan lokoregional.....	154
Gambar 21. Grafik hubungan antara kekuatan ekspresi beclin 1 dengan metastasis jauh.....	158
Gambar 22. Grafik hubungan antara kekuatan ekspresi beclin 1 dengan ketahanan hidup.....	160
Gambar 23. Grafik hubungan antara perbandingan kekuatan ekspresi mTOR dan beclin 1 dengan ketahanan hidup	164
Gambar 24. Grafik hubungan antara stadium prognostik patologi dengan ketahanan hidup	165

DAFTAR SINGKATAN

ATG : *Autophagy Related*

AMPK : *Adenosin Monophosphate Kinase*

BCL-2 : *B-Cell Lymphoma 2*

BECLIN1 : *Bcl-2-Interacting Myosin-Like Coiled Coil 1*

BNIP3 : *Bcl-2 Interacting Protein 3*

EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor*

ERK : *Extracellular-Signal-Regulated Kinase*

LC 3 : *Light Chain 3*

mTOR : *Mamalian target of Rapamycin*

p-mTOR : *Phosphorylated mTOR*

mTORC1 : *Mamalian target of Rapamycin Complex 1*

mTORC2 : *Mamalian target of Rapamycin Complex 2*

PI3K : *Phophatidylinositol 3-Kinase*

PI3KC3 : *Phophatidylinositol 3-Kinase Class III*

PTEN : *Phophatase and Tensin Homolog*

RAG : *Recombination Activating Genes*

TSC : *Tuberous Sclerosis Complex*

UVRAG : *Ultra Violet Radiation Resistance Associated Gen*

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

VPS : *Vacuolar Protein Sorting*

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. *Ethics Comitte Approval*

Lampiran 2. Pemohonan Ijin Penelitian

Lampiran 3. Surat Jawaban Permohonan Ijin Penelitian

Lampiran 4. Lembar Informasi dan Persetujuan Pasien, Lembar 1 untuk Pasien, Lembar 2 untuk Pasien, Lembar 3 untuk Peneiti

Lampiran 5. Surat Pernyataan Persetujuan Penelitian

Lampiran 6. Prosedur dan tata Cara menghubungi Pasien dan Keluarga Pasien melalui sambungan telepon

Lampiran 7. Kurva ROC

Lampiran 8. Perhitungan Kekuatan Penelitian

Lampiran 9. Contoh Gambar Hasil Pengecatan mTOR dan beclin 1