

DAFTAR ISI

SURAT PERNYATAAN ..	ii
PERNYATAAN ..	iii
KATA PENGANTAR ..	iv
DAFTAR ISI ..	vii
DAFTAR TABEL ..	x
DAFTAR GAMBAR ..	xi
DAFTAR LAMPIRAN ..	xiii
ABSTRAK ..	xiv
ABSTRACT ..	xv
BAB I. PENDAHULUAN ..	1
A. Latar Belakang ..	1
B. Rumusan Masalah ..	6
C. Tujuan Penelitian ..	8
D. Keaslian Penelitian ..	9
E. Manfaat Penelitian ..	12
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA ..	13
A. Kanker ..	13
B. Kanker Payudara ..	15
a. Gambaran histopatologi kanker payudara ..	15
b. Jalur signal PI3K/Akt ..	18
c. Mekanisme resistensi tamoksifen ..	20
C. MicroRNA ..	22
a. Biogenesis microRNA ..	23
b. Peranan microRNA pada kanker payudara ..	25
c. Peranan Dicer-1 pada kanker payudara ..	28
D. Senyawa Calkon ..	29
a. Peran senyawa calkon pada kanker payudara ..	30
b. Senyawa (e)-1-(4'-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on ..	34
E. Model Kanker Payudara Tikus yang Diinduksi DMBA ..	36

F. Landasan Teori	38
G. Kerangka Teori	42
H. Kerangka Konsep	43
I. Alur Penelitian	44
J. Hipotesis	45
BAB III. METODE PENELITIAN	47
A. Etika Penelitian	47
B. Rancangan Penelitian	48
C. Bahan dan Alat Penelitian	49
D. Subyek Hewan Coba	50
E. Laboratorium Pemeliharaan Hewan Coba	51
F. Besar Sampel	52
G. Variabel Penelitian	53
H. Definisi Operasional Variabel	54
I. Prosedur Penelitian	57
1. Pemeriksaan histopatologi	58
2. Pemeriksaan imunohistokimia	60
3. Pemeriksaan microRNA-18a dan microRNA-21	63
J. Analisis Data	66
1. Aktivitas senyawa (e)-1-(4'-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on	66
2. Mekanisme aksi molekular dan target aksi senyawa (e)-1-(4'-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on	67
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	69
A. Hasil	69
1. Aktivitas Antikanker Senyawa (E)-1-(4'-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on pada Kanker Payudara Tikus	69
a. Pertumbuhan tumor payudara tikus	69
b. Gambaran histopatologis jaringan payudara tikus	71
2. Mekanisme Aksi Molekular Senyawa (E)-1-(4'-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on pada Kanker Payudara Tikus	76

a. Ekspresi microRNA-21	77
b. Ekspresi PTEN	79
c. Ekspresi Ki-67	81
d. Ekspresi caspase-9	82
e. Ekspresi MMP-9	83
3. Target Aksi Senyawa (E)-1-(4'-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on pada Kanker Payudara Tikus	86
a. Ekspresi microRNA-18a	87
b. Ekspresi Dicer-1	88
B. Keterbatasan Penelitian	90
C. Pembahasan	90
1. Aktivitas Antikanker Senyawa (E)-1-(4'-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on pada Kanker Payudara Tikus	91
2. Mekanisme Aksi Molekular Senyawa (E)-1-(4'-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on pada Kanker Payudara Tikus	96
a. Jalur PI3K/Akt	96
b. Jalur apoptosis	97
c. Jalur proliferasi	98
d. Jalur metastasis	100
3. Target Aksi Senyawa (E)-1-(4'-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on pada Kanker Payudara Tikus	103
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	111
A. Kesimpulan	111
B. Saran	111
BAB VI. RINGKASAN	112
DAFTAR PUSTAKA	134
LAMPIRAN	150

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Keaslian Penelitian	9
Tabel 2.	Metode semi-kuantitatif untuk menilai <i>histology malignant grade</i> (HMG) pada kanker payudara (Clemente et al., 2010) ...	17
Tabel 3.	Definisi operasional variabel	55
Tabel 4.	Hubungan antara <i>histology malignant grade</i> dan tipe kanker payudara	72
Tabel 5.	Tingkat proliferasi sel kanker payudara tikus	82

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Tahap karsinogenesis	14
Gambar 2.	Biogenesis dan sekresi microRNA ekstraselular	24
Gambar 3.	<i>Feedback loop</i> positif regulasi Akt terhadap miR-21 yang mentarget PTEN	28
Gambar 4.	Struktur kimia senyawa calkon	30
Gambar 5.	Struktur kimia senyawa (e)-1-(4'-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on	35
Gambar 6.	Kerangka teori	42
Gambar 7.	Kerangka konsep	43
Gambar 8.	Skema alur penelitian	44
Gambar 9.	Pertumbuhan kanker payudara tikus yang dilihat melalui volume tumor (cm ³) pada hari ke-0, 7, 14, dan 21	70
Gambar 10.	Multiplikasi tumor	71
Gambar 11.	Gambaran tipe histopatologi jaringan kanker payudara tikus	74
Gambar 12.	Gambaran histopatologi kanker payudara tikus	75
Gambar 13.	Ekspresi reseptor estrogen	77
Gambar 14.	Ekspresi relatif miR-21	78
Gambar 15.	Nilai HSCORE ekspresi PTEN	79
Gambar 16.	Ekspresi PTEN yang terdeteksi pada kanker payudara tikus ...	80
Gambar 17.	Ekspresi Ki-67 yang terdeteksi pada kanker payudara tikus ...	81
Gambar 18.	Nilai HSCORE ekspresi caspase-9	83
Gambar 19.	Ekspresi caspase-9 yang terdeteksi pada kanker payudara tikus	84
Gambar 20.	Nilai HSCORE ekspresi MMP-9	85
Gambar 21.	Ekspresi MMP-9 yang terdeteksi pada kanker payudara tikus..	86
Gambar 22.	Ekspresi relatif miR-18a	87
Gambar 23.	Nilai HSCORE ekspresi Dicer-1	88
Gambar 24.	Ekspresi Dicer-1 pada kanker payudara tikus.....	89

Gambar 25. Skema pengaruh senyawa (e)-1-(4'-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on terhadap miR-18a yang meregulasi Dicer1 dan jalur PI3K/Akt	107
Gambar 26. Skema pengaruh tamoksifen terhadap miR-18a yang meregulasi Dicer1 dan jalur PI3K/Akt	108

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	<i>Ethical clearance</i>	150
Lampiran 2.	<i>Curriculum vitae</i>	151
Lampiran 3.	Volume tumor dan nilai AUC (<i>Area Under Curve</i>).....	153
Lampiran 4.	Analisis <i>one way ANOVA</i> nilai AUC volume tumor	154
Lampiran 5.	Analisis Kruskal-Wallis multiplikasi tumor	156
Lampiran 6.	Analisis Chi-square <i>Histology Malignant Grade</i>	157
Lampiran 7.	Uji Cohen Kappa <i>Histology Malignant Grade</i>	162
Lampiran 8.	Analisis Chi-square dan Fisher exact ekspresi Ki-67	167
Lampiran 9.	Nilai $\Delta\Delta Ct$ miR-18a dan miR-21	170
Lampiran 10.	Kurva amplifikasi dan <i>melting curve</i> microRNA-21	171
Lampiran 11.	Kurva amplifikasi dan <i>melting curve</i> microRNA-18a	172
Lampiran 12.	Kurva amplifikasi dan <i>melting curve</i> microRNA-39	173
Lampiran 13.	Analisis one-way ANOVA ekspresi microRNA-18a	174
Lampiran 14.	Analisis one-way ANOVA ekspresi microRNA-21	176
Lampiran 15.	Nilai HSCORE ekspresi Dicer-1, caspase-9, MMP-9, dan PTEN	178
Lampiran 16.	Analisis Kruskal-Wallis ekspresi caspase-9	179
Lampiran 17.	Analisis one-way ANOVA ekspresi Dicer-1	180
Lampiran 18.	Analisis one-way ANOVA ekspresi MMP-9	182
Lampiran 19.	Analisis one-way ANOVA ekspresi PTEN	184
Lampiran 20.	Perbedaan gambaran intensitas warna 0,1,2, dan 3 pemeriksaan imunohistokimia	186