

**PENGARUH EKSTRAK *Annona muricata* Linn.
TERHADAP INFILTRASI SEL INFLAMASI DAN
EKSPRESI COX-2**

(Studi Invivo pada Adenokarsinoma Mamma Mencit C3H)



Usulan Penelitian Untuk Tesis S2

Magister Ilmu Biomedik

Rusmiyati

22010111400055

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2013

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
ABSTRAK.....	x
ABSTRACT.....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 . Latar belakang.....	1
1.2 . Rumusan masalah.....	5
1.3 . Tujuan penelitian.....	5
1.4 . Tujuan umum.....	5
1.5 . Tujuan khusus.....	5
1.6 . Manfaat penelitian.....	5
1.7 . Originalitas penelitian.....	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Kanker Payudara.....	9
2.1.1. Penyebab dan Faktor Resiko.....	10

2.1.2. Klasifikasi.....	11
2.1.3. Etiologi dan Patogenesis.....	12
2.1.4. Pembagian Stadium Kanker Payudara	14
2.2. Perkembangan Tumor.....	18
2.2.1. Inflamasi.....	19
2.2.2. COX-2 (cyclooxygenase).....	21
2.3. <i>Annona Muricata Linn.</i>	24

BAB 3 KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori.....	29
3.2. Kerangka Konsep.....	30
3.3. Hipotesis Penelitian	30
3.3.1. Hipotesis Mayor.....	30
3.3.2. Hipotesis Minor.....	30

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Ruang lingkup penelitian.....	32
4.2. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	32
4.3. Tempat Dan Waktu Penelitian.....	33
4.4. Jenis dan Besar Sampel	34
4.5. Kriteria Inklusi.....	35
4.6. Kriteria Eksklusi.....	35
4.7. Variabel Penelitian.....	35
4.7.1. Variabel Bebas.....	35
4.7.2. Variabel Terikat.....	35
4.7.3. Variabel Terkendali.....	36
4.8. Definisi Operasional	36
4.9. Alat dan Bahan Penelitian.....	37
4.9.1. Alat.....	37
4.9.2. Bahan.....	38
4.10. Cara Kerja.....	38

4.10.1. Pembuatan ekstrak daun sirsak (<i>Annona Muricata Linn</i>).....	38
4.10.2. Pemberian ekstrak daun sirsak (<i>Annona Muricata Linn</i>).....	39
4.10.3. Terminasi dan Prosesing Jaringan.....	39
4.10.4. Pembacaan Preparat untuk Menghitung Infiltrasi Sel Inflamasi dan Ekspresi COX-2	39
4.10.4.1. Penghitungan Infiltrasi Sel Lymfosit.....	40
4.10.4.2. Pengecatan IHC (Ekspresi COX- 2).....	42
4.11. Analisis Statistik	43
4.12. Ethical Clearance.....	44
4.13. Alur Kerja Penelitian.....	45

BAB 5 HASIL PENELITIAN

5.1. Analisis Ekspresi COX-2	52
5.2. Analisis Infiltrasi sel Lymfosit	47
5.3. Analisis Korelasi Antara Ekspresi COX-2 dan Infiltrasi Sel Lymfosit.....	55

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1. Pelaksanaan Penelitian.....	56
6.2. Pemberian Ekstrak <i>Annona Muricata Linn</i>	60
6.3. Hasil Ekspresi COX-1	61
6.4. Hasil Ekspresi Penghitungan infiltrasi sel	62
6.5. Hubungan antara Ekspresi COX-2 dengan infiltrasi sel Lymfosit.....	62

BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN

7.1. Simpulan	63
7.2. Saran.....	63

DAFTAR PUSTAKA.....	65
---------------------	----

LAMPIRAN.....	68
---------------	----

DAFTAR SINGKATAN

AJCC	= American Joint Committee on Cancer
ATP	= Adenosine Tri Phosphat
BCT	= Breast Conservation Surgery
CTL	= Citotoxic Toxic Lymphocyte
TILS	= Tumor Infiltrating Lymphocytes
DNA	= Deoxyribo Nucleotida Acid
EC	= Endothel Cel
ECM	= Extra Cellular Matrix
VPF	= Vascular Permeability Factor
VEGF	= Vascular Endothelial Growth Factor
IL-8	= Interleukin 8
MMPs	= Matrix Metalloproteinases
MRM	= Modified Radical Mastectomi
NK	= Natural Killer
PDGF	= Platelet Derived Growth Factor
PLGF	= Placental Growth Factor
RM	= Radical Mastectomi
SM	= Simple Mastectomi
TGF	= Trasmorming Growth Factor
TNF	= Tumor Necrosis Factor
TNF- α	= Tumor Necrotic Factor- α
TNM	= Tumour Node Metastasis
TRAIL	= Related Apoptosis Inducing Ligand
HE	= Hematoxylin Eosin
IHC	= Immunohistochemistry
IL-1 α	= Interleukin 1 alpha
IL-1 β	= Interleukin 1 beta
NO	= Nitric Oxide

FGF = Fibroblast Growth Factor
VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor
PGE² = Prostaglandin E₂
TNF- α = Tumor Necrosis Factor alpha
Bcl = B-cell lymphoma
Bax = Bcl-2-associated X protein
COX-2 = Cyclooxygenase-2
MIF = Migration Inhibitory Factor
MDR = Multi Drug Resistance
CD = Crohn's disease

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Komponen sel – sel inflamasi.....	21
Gambar 2. Buah , Bunga dan Daun Sirsak.....	24
Gambar 3. Bagan Kerangka Teori.....	29
Gambar 4. Bagan Kerangka Konsep.....	30
Gambar 5. Bagan Rancangan Penelitian.....	32
Gambar 6. Alur Kerja Penelitian.....	45
Gambar 5.1. Gambaran histopatologi adenokarsinoma mamma normal	47
Gambar 5.2. Gambaran histopatologi adenokarsinoma mamma dengan perlakuan ..	48
Gambar 5.4. Gambaran jumlah lymfosit adenokarsinoma mamma normal.....	52
Gambar 5.5. Gambaran jumlah lymfosit adenokarsino mamma dengan perlakuan...	53

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
Penentuan skor infiltrasi sel inflamasi menurut Klintrup.....	68
Penentuan skor sediaan imunohistokimia menurut Lim et al	69
Pembuatan ekstrak daun sirsak	70
Tabel Konversi	71
Penghitungan Dosis	72
Surat Keterangan	73
Etika Penelitian.....	74
Uji Statistik.....	75
Foto – foto Penelitian.....	75

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian.....	7
Tabel 5.1. Jumlah Ekspresi COX-2	49
Tabel 5.2. Jumlah limfosit.....	50