

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	ix
<i>ABSTRACT</i>	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	7
1.3 Tujuan	7
1.3.1 Tujuan Umum.....	7
1.3.2 Tujuan Khusus.....	7
1.4 Manfaat Penelitian	8
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 Kelenjar Payudara.....	9
2.2 Kanker Payudara.....	10
2.2.1 Definisi.....	10
2.2.2 Epidemiologi.....	12
2.2.3 Faktor Resiko.....	13
2.2.4 Etiologi.....	14
2.2.5 Histopatologi.....	15
2.2.6 Klasifikasi	16
2.2.7 Diagnosis.....	20
2.2.8 Stadium	24
2.3 CA 15-3 Sebagai Biomarker Kanker Payudara	24
2.3.1 Biogenesis	24
2.3.2 Peran CA 15-3 pada Kanker Payudara.....	26
2.4 MicroRNA	32
2.4.1 Definisi.....	32
2.4.2 Biogenesis <i>microRNA</i>	38
2.4.3 Peranan miRNA sebagai Regulator Gen	42
2.4.4 Disfungsi miRNA	43
2.4.5 Peran miRNA-21 pada Kanker Payudara	43
2.5 Interaksi antara miRNA-21 dan CA 15-3	47

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	55
3.1 Kerangka Konseptual	55
3.2 Keterangan Kerangka Konseptual.....	56
3.3 Hipotesis Penelitian.....	59
BAB 4 METODE PENELITIAN	60
4.1 Jenis Penelitian.....	60
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	60
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	60
4.3.1 Populasi Target	60
4.3.2 Populasi Terjangkau	60
4.3.3 Sampel Penelitian	60
4.3.3.1 Kriteria Inklusi.....	61
4.3.3.2 Kriteria Eksklusi	61
4.3.4 Estimasi Besar Sampel	61
4.3.5 Cara Pengambilan Sampel.....	62
4.4 Variabel Penelitian	63
4.5 Definisi Operasional Variabel	63
4.5.1 Pasien Kanker Payudara	63
4.5.2 Umur	63
4.5.3 Status Menarche	63
4.5.4 Kontrol orang sehat	64
4.5.5 Stadium Kanker Payudara	64
4.5.6 Riwayat Keganasan	64
4.5.7 Penyakit Komorbid.....	64
4.5.8 Pemeriksaan kadar CA 15-3	65
4.5.9 Pemeriksaan ekspresi <i>circulating</i> miRNA-21	65
4.6 Prosedur Penelitian	65
4.7 Protokol Penelitian	67
4.8 Pengelohan dan Analisis Data	68
4.8.1 Pengumpulan Data.....	68
4.8.2 Penyajian Data.....	68
4.8.3 Analisis Statistik	68
BAB 5 HASIL PENELITIAN	70
5.1 Karakteristik Subyek Penelitian.....	70
5.2 Kadar CA 15-3 kelompok kanker payudara pada berbagai stadium klinis dan kelompok kontrol.....	71
5.3 Ekspresi <i>circulating</i> plasma miRNA-21 kelompok kanker payudara pada berbagai stadium klinis dan kelompok kontrol	73
5.4 Analisis perbandingan ekspresi <i>circulating</i> plasma miRNA-21 dan CA 15-3 pada setiap stadium kanker payudara dan antara stadium kanker payudara	76
5.5 Nilai <i>cut-off</i> , sensitivitas dan spesifisitas kadar CA 15-3 dan ekspresi <i>circulating</i> plasma miRNA-21 pada kelompok kanker payudara	88

BAB 6 PEMBAHASAN	90
6.1 Karakteristik Subyek Penelitian	90
6.2 Kadar CA 15-3 kelompok kanker payudara pada berbagai stadium klinis dan kelompok kontrol	94
6.3 Ekspresi <i>circulating</i> plasma miRNA-21 kelompok kanker payudara pada berbagai stadium klinis dan kelompok kontrol.....	96
6.4 Analisis perbandingan <i>circulating</i> plasma miRNA-21 dan CA 15-3 pada setiap stadium kanker payudara antara stadium kanker payudara	102
6.5 Nilai <i>cut-off</i> , sensitivitas dan spesifisitas kadar CA 15-3 dan ekspresi <i>circulating</i> plasma miRNA-21 pada kelompok kanker payudara.....	106
6.6 Keterbatasan penelitian.....	109
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	111
7.1 Kesimpulan.....	111
7.2 Saran	113
DAFTAR PUSTAKA	114
DAFTAR LAMPIRAN	126

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1	Klasifikasi Kanker Payudara berdasarkan Terapi (<i>St Gallen consensus meeting of 2013 and 2015</i>) 20
Tabel 2.2	Keuntungan dan kerugian biomarker sirkulasi dibandingkan biopsi jaringan 25
Tabel 2.3	Biomarker pada kanker payudara : keuntungan dan kerugiannya 28
Tabel 2.4	Jenis-jenis RNA 34
Tabel 2.5	Peran tumor suppressor microRNAs dan oncogenic microRNAs pada kanker payudara 38
Tabel 2.6	Peran miRNA-21 pada Kanker Payudara 45
Tabel 5.1	Karakteristik subyek penelitian dan uji homogenitas 71
Tabel 5.2	Kadar CA 15-3 kelompok kanker payudara pada berbagai stadium klinis dan kelompok kontrol 72
Tabel 5.3	Kadar CA 15-3 kelompok kanker payudara stadium dini-lanjut dan kelompok kontrol 73
Tabel 5.4	Ekspresi <i>circulating</i> plasma miRNA-21 kelompok kanker payudara pada berbagai stadium klinis dan kelompok kontrol 75
Tabel 5.5	Ekspresi <i>circulating</i> miRNA-21 kelompok kanker payudara stadium dini-lanjut dan kelompok kontrol 76
Tabel 5.6	Analisis perbandingan ekspresi <i>circulating</i> plasma miRNA-21 dan CA 15-3 pada setiap stadium kanker payudara dan antara stadium kanker payudara 78
Tabel 5.7	Nilai <i>cut-off</i> , sensitivitas dan spesifisitas kadar CA 15-3 dan ekspresi <i>circulating</i> plasma miRNA-21 pada kelompok kanker payudara 89

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.1	A) Anatomi kelenjar payudara manusia. B) Representasi skematis dari saluran terminal.....	10
Gambar 2.2	Interaksi antara MUC1-C dan EGFR pada membran sel A	31
Gambar 2.3	Biogenesis miRNA	39
Gambar 2.4	Proses distribusi ekstraseluler miRNA	41
Gambar 2.5	Regulasi <i>UpStream</i> miRNA-21	46
Gambar 2.6	Pemindahan miRNA dan lncRNA secara eksosomal pada kanker payudara	47
Gambar 2.7	Situs pengikatan miRNA-21 yang diprediksi dalam 3'UTR PTEN mRNA. Dengan Target Scan Human Release 7.0	48
Gambar 2.8	Representasi skematis dari jalur pensinyalan utama di mana PTEN terlibat.....	54
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual Hubungan Kadar Serum <i>Circulating</i> Mirna-21 Dengan Ca 15-3 Pada Berbagai Stadium Klinis Penderita Kanker Payudara.....	55
Gambar 5.1	Analisis perbandingan ekspresi <i>circulating</i> plasma miRNA-21 dan CA 15-3 pada kelompok kontrol dan kelompok kanker payudara stadium 1.....	79
Gambar 5.2	Analisis perbandingan ekspresi <i>circulating</i> plasma miRNA-21 dan CA 15-3 pada kelompok kontrol dan kelompok kanker payudara stadium 2.....	80
Gambar 5.3	Analisis perbandingan ekspresi <i>circulating</i> plasma miRNA-21 dan CA 15-3 pada kelompok kontrol dan kelompok kanker payudara stadium 3.....	81
Gambar 5.4	Analisis perbandingan ekspresi <i>circulating</i> plasma miRNA-21 dan CA 15-3 pada kelompok kontrol dan kelompok kanker payudara stadium 4.....	82
Gambar 5.5	Analisis perbandingan ekspresi <i>circulating</i> plasma miRNA-21 dan CA 15-3 pada kelompok kanker payudara stadium 1 dan 2.....	83
Gambar 5.6	Analisis perbandingan ekspresi <i>circulating</i> plasma miRNA-21 dan CA 15-3 pada kelompok kanker payudara stadium 1 dan 3.....	84
Gambar 5.7	Analisis perbandingan ekspresi <i>circulating</i> plasma miRNA-21 dan CA 15-3 pada kelompok kanker payudara stadium 1 dan 4.....	85
Gambar 5.8	Analisis perbandingan ekspresi <i>circulating</i> plasma miRNA-21 dan CA 15-3 pada kelompok kanker payudara stadium 2 dan 3.....	86
Gambar 5.9	Analisis perbandingan ekspresi <i>circulating</i> plasma miRNA-21 dan CA 15-3 pada kelompok kanker payudara stadium 2 dan 4.....	87
Gambar 5.10	Analisis perbandingan ekspresi <i>circulating</i> plasma	

	miRNA-21 dan CA 15-3 pada kelompok kanker payudara stadium 3 dan 4.....	88
Gambar 5.11	Kurva ROC dari kadar CA15-3 dan ekspresi <i>circulating</i> miRNA-21 pada kelompok kanker payudara.....	89

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
LAMPIRAN 1 Keterangan kelaikan etik penelitian	126
LAMPIRAN 2 Stadium kanker payudara ditentukan berdasarkan sistem klasifikasi TNM <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC) tahun 2010.....	127
LAMPIRAN 3 Lembar penjelasan informasi penelitian	131
LAMPIRAN 4 Lembar persetujuan mengikuti penelitian	134
LAMPIRAN 5 Tatalaksana terhadap komplikasi tindakan pengambilan sampel darah.....	136
LAMPIRAN 6 Lembar pengumpul data penelitian	137
LAMPIRAN 7 Prosedur Kerja Pemeriksaan Ekspresi <i>Circulating Plasma</i> Mirna-21 (Teknik Qrt-Pcr)	139
LAMPIRAN 8 Analisis statistik	142
LAMPIRAN 9 Data Pasien.....	178

DAFTAR SINGKATAN

Ago	: <i>Argonaute</i>
AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
AP-1	: <i>Activation Protein-1</i>
Cdc25A	: <i>Cell division cycle 25 homolog A</i>
cDNA	: <i>complementary DNA</i>
CEA	: <i>Carcino-embryonic Antigen</i>
Ca 15-3	: <i>Carbohydrate antigens 15-3</i>
circRNA	: <i>circullar RNA</i>
CT Scan	: <i>Computed Tommography Scanning</i>
DGCR8	: <i>DiGeorge syndrome critical region gene 8</i>
DNA	: <i>Deoksiribonucleic Acid</i>
ECOG	: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FNAB	: <i>Fine Needle Aspiration Biopsy</i>
HER-2	: <i>Human Epidermal growth factor Receptor-2</i>
KGB	: <i>Kelenjar Getah Bening</i>
lncRNA	: <i>long non-coding RNA</i>
Maspin	: <i>Mammary Serine Protease Inhibitor</i>
miRNA-21	: <i>MicroRNA-21</i>
mRNA	: <i>messenger RNA</i>
MVBs	: <i>Microvesicle Bodies</i>
ncRNA	: <i>non-coding RNA</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor kappa-light chain-enhancer of activated B cells</i>
PDCD4	: <i>Progerammed Cell Death 4</i>
PNPK	: <i>Pedoman Nasional Penanganan Kanker</i>
PTEN	: <i>Phosphatase and Tensin Homolog</i>
qRT-PCR	: <i>Real Time Quantitative Polymerase Chain Reaction</i>
RECK	: <i>Reversion-inducing-cysteine-rich protein with kazal motifs</i>
RISC	: <i>RNA-induced Silencing Complex</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
rRNA	: <i>RNA ribosom</i>
snoRNA	: <i>small nucleolar RNA</i>
snRNA	: <i>small nuclear RNA</i>
STAT3	: <i>Signal Transducerand Activator of Transcription 3</i>
TIMP3	: <i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3</i>
TMEM-49	: <i>Transmembran protein-49</i>
TNM	: <i>Tumor, Nodule, Metastase</i>
TPM1	: <i>Tropomiosin 1</i>
tRNA	: <i>transfer RNA</i>
USG	: <i>Ultrasonografi</i>
VMP-1	: <i>Human Vacuole Membrane Protein-1</i>