

## DAFTAR ISI

JUDUL .....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
SINGKATAN .....	xi
INTISARI.....	xii
ABSTRACT .....	xiii
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>14</b>
I.1. Latar Belakang .....	14
I.2. Perumusan Masalah .....	18
I.3. Keaslian Penelitian.....	19
I.4. Manfaat Penelitian .....	22
I.5. Tujuan Penelitian.....	22
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>23</b>
II.1. Kanker Payudara.....	23
II.1.1. Epidemiologi Kanker Payudara .....	23
II.1.2. Aspek Molekuler Kanker Payudara .....	25
II.2. Metastasis Tulang .....	30
II.2.1. Metastasis Tulang pada Kanker Payudara.....	30
II.2.2. Patofisiologi Metastasis Tulang pada Kanker Payudara .....	32
II.3. miRNA.....	38
II.3.1. Biogenesis dan Fungsi miRNA.....	38
II.3.2. <i>Circulating</i> miRNA (c-miRNA).....	41
II.3.3. Peran MikroRNA dalam Metastasis Tulang pada Kanker Payudara .....	44
II.4. Biopsi Cair ( <i>Liquid Biopsy</i> ).....	49

II.5. Landasan Teori.....	52
II.6. Kerangka Konsep.....	54
II.7. Hipotesis .....	55
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>56</b>
III.1. Jenis dan Rancangan Penelitian .....	56
III.2. Variabel Penelitian.....	57
III.3. Definisi Operasional.....	57
III.4. Bahan dan Alat .....	58
III.5. Cara Penelitian .....	58
III.5.1. Subjek Penelitian .....	58
III.5.2. Pengambilan Sampel dan Isolasi Plasma.....	60
III.5.3. Isolasi RNA Total, Pengukuran Konsentrasi RNA, dan <i>Profiling</i> miRNA.....	61
III.6. Analisis Data.....	61
III.6.1. Analisis Data Profil Ekspresi miRNA pada Sampel secara <i>In Silico</i> .....	61
III.6.2. Penentuan Kandidat miRNA secara <i>In Silico</i> .....	62
III.7. Keterbatasan Penelitian .....	63
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>64</b>
IV.1. Karakteristik Sampel Penelitian .....	64
IV.2. Profil Ekspresi Plasma <i>Circulating</i> miRNA.....	66
IV.2.1. Metastasis Tulang vs Tanpa Metastasis Tulang .....	66
IV.2.2. Metastasis Tulang vs Individu Sehat.....	71
IV.2.3. Tanpa Metastasis Tulang vs Individu Sehat.....	75
IV.3. Analisis Gen Target Tervalidasi dari miRNA yang Mengalami Disregulasi pada Kanker Payudara HR+/HER2- dengan Metastasis Tulang.....	80
IV.4. Analisis Jalur Persinyalan yang Terlibat pada Kejadian Metastasis Tulang pada Pasien Kanker Payudara HR+/HER2-.....	83
IV.5. Pembahasan .....	89
IV.5.1. hsa-miR-224-5p .....	89

IV.5.2. hsa-miR-1205 .....	91
IV.5.3. hsa-miR-584-3p .....	92
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>99</b>
V.1. Kesimpulan .....	99
V.2. Saran.....	100
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>101</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>121</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian Mengenai Metastasis Tulang pada Kanker Payudara .....	20
Tabel 2. Klasifikasi Subtipe Molekuler Kanker Payudara.....	29
Tabel 3. Definisi operasional .....	57
Tabel 4. Tahapan analisis data .....	61
Tabel 5. Karakteristik Sampel Penelitian Pasien Kanker Payudara HR+/HER.....	65
Tabel 6. miRNA yang <i>upregulated</i> pada pasien kanker payudara HR+/HER2- dengan metastasis tulang dibandingkan tanpa metastasis tulang. ....	67
Tabel 7. miRNA yang <i>downregulated</i> pada pasien kanker payudara HR+/HER2- dengan metastasis tulang dibandingkan tanpa metastasis tulang.....	68
Tabel 8. miRNA yang <i>upregulated</i> pada pasien kanker payudara HR+/HER2- dengan metastasis tulang dibandingkan individu normal.....	71
Tabel 9. miRNA yang <i>downregulated</i> pada pasien kanker payudara HR+/HER2- dengan metastasis tulang dibandingkan individu normal. ....	72
Tabel 10. miRNA yang <i>upregulated</i> pada pasien kanker payudara HR+/HER2- tanpa metastasis tulang dibandingkan individu normal.....	75
Tabel 11. miRNA yang <i>downregulated</i> pada pasien kanker payudara HR+/HER2- tanpa metastasis tulang dibandingkan individu normal. ....	76
Tabel 12. Daftar gen target tervalidasi yang terkait dengan kejadian metastasis kanker payudara HR+/HER2-.....	81

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Heterogenitas Kanker Payudara .....	26
Gambar 2. Tahap Metastasis Tulang pada Kanker Payudara .....	33
Gambar 3. Proses EMT pada kanker.....	34
Gambar 4. Biogenesis miRNA.....	40
Gambar 5. Berbagai peran miRNA eksosomal pada kanker.....	43
Gambar 6. Peran oncomiR dan tsmiR pada Perkembangan Kanker.....	44
Gambar 7. Peranan miRNA dalam Metastasis Tulang .....	49
Gambar 8. Biopsi Cair untuk Diagnosis dan Prognosis Kanker Payudara .....	50
Gambar 9. Kerangka Teori Penelitian.....	53
Gambar 10. Kerangka Konsep Penelitian .....	54
Gambar 11. <i>Heatmap</i> pola ekspresi miRNA pada pasien kanker payudara HR+/HER2- dengan metastasis tulang dibandingkan tanpa metastasis tulang.....	69
Gambar 12. <i>Volcano plot</i> ekspresi miRNA pada pasien kanker payudara HR+/HER2- dengan metastasis tulang dibandingkan tanpa metastasis tulang.....	70
Gambar 13. <i>Heatmap</i> pola ekspresi miRNA pada pasien kanker payudara HR+/HER2- dengan metastasis tulang dibandingkan individu normal. ....	73
Gambar 14. <i>Volcano plot</i> ekspresi miRNA pada pasien kanker payudara HR+/HER2- dengan metastasis tulang dibandingkan individu normal. ....	74
Gambar 15. <i>Heatmap</i> pola ekspresi miRNA pada pasien kanker payudara HR+/HER2- tanpa metastasis tulang dibandingkan individu normal. ....	78
Gambar 16. <i>Volcano plot</i> ekspresi miRNA pada pasien kanker payudara HR+/HER2- tanpa metastasis tulang dibandingkan individu normal. ....	79
Gambar 17. Hasil analisis <i>KEGG pathway enrichment</i> .....	84
Gambar 18. Hasil analisis <i>GO biological process enrichment</i> .....	87