

## Daftar Isi

Judul dan lembar pengesahan.....	i
Daftar Isi.....	ii
Daftar Tabel .....	iv
Daftar Gambar.....	v
Daftar Lampiran .....	vi
Daftar Singkatan.....	vii
Pernyataan .....	ix
Prakata.....	x
Abstrak .....	xiii
<i>Abstract</i> .....	xiv
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
A. Latar belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian.....	5
1. Tujuan umum .....	5
2. Tujuan khusus .....	5
D. Manfaat penelitian.....	5
1. Manfaat teoritis/ akademis .....	5
2. Manfaat praktis.....	6
E. Keaslian Penelitian .....	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	8
A.    Tinjauan Pustaka .....	8
1. Kanker Payudara .....	8
2. Sistem <i>urokinase Plasminogen Activator</i> .....	15
3. Eksosom .....	19
4. MicroRNA (miRNA) .....	20
B. Landasan Teori .....	27
C. Kerangka Teori.....	29
D. Kerangka Konsep .....	30
E. Hipotesis .....	31
BAB III. METODE PENELITIAN.....	32
A. Rancangan Penelitian .....	32
B. Identifikasi variabel .....	32
C. Subjek Penelitian .....	32
1. Batasan populasi.....	33
2. Besar sampel .....	33
3. Cara Pengambilan Sampel .....	33
4. Tempat dan waktu penelitian .....	34
D. Definisi operasional.....	34
E. Pengumpulan data.....	35
F. Alur Penelitian .....	36
G. Alat dan bahan serta prosedur penelitian .....	37
1. Pemeriksaan miRNA-193b dan miR-222 Plasma.....	37
2. Pemeriksaan mRNA jaringan.....	43

H. Analisis dan penyajian data .....	45
1. Analisis univariat .....	45
2. Analisis bivariat .....	45
3. Analisis multivariat .....	45
I. Etika penelitian .....	45
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN .....	46
A. HASIL .....	46
1. Gambaran subyek penelitian .....	46
2. Hubungan antara uPA, E-Cadherin, N-Cadherin, miR-193b, terhadap metastasis kelenjar getah bening .....	50
3. Korelasi dari miR-193b, miR-222, uPA, PAI-1, E-Cadherin dan N-Cadherin terhadap jumlah kelenjar getah bening (limfonodi) .....	52
4. Korelasi miR-193b plasma dengan uPA jaringan .....	53
5. Korelasi miR-222 dengan E-Cadherin dan N-Cadherin jaringan .....	53
6. Interaksi antara miR-193b plasma dengan uPA jaringan terhadap metastasi kelenjar getah bening .....	53
7. Peran uPA sebagai mediator miR-193b, miR-222 terhadap metastasis kelenjar getah bening .....	54
8. Hubungan antara miR-193b, miR-222 dan metastasis kelenjar getah bening setelah dikontrol oleh uPA, PAI-1, E Cadherin, dan N Cadherin .....	56
B. PEMBAHASAN .....	58
1. Gambaran subyek penelitian .....	58
2. Hubungan dan korelasi uPA, PAI-1, E-Cadherin, N-Cadherin, miR-193b, .....	
3. Korelasi miR-193b dengan uPA jaringan .....	64
4. Korelasi miR-222 plasma dengan E-Cadherin dan N-Cadherin jaringan .....	65
5. Peran ekspresi miR-193b dan miR-222 plasma pada metastasi kelenjar bening kanker payudara .....	65
6. Kekuatan dan kelemahan penelitian ini .....	67
7. Arah penelitian ini selanjutnya .....	68
8. Kebaruan penelitian .....	68
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN .....	69
A. Kesimpulan .....	69
B. Saran .....	70
RINGKASAN .....	71
DAFTAR PUSTAKA .....	97
LAMPIRAN .....	104

## Daftar Tabel

Tabel 1. Keaslian penelitian.....	7
Tabel 2. Prevalensi dan perkiraan jumlah penderita kanker payudara pada perempuan menurut propinsi di Pulau Jawa tahun 2013 (Kemenkes, 2013).....	9
Tabel 3. Penanda faktor prognostik pasien kanker payudara yang direkomendasikan oleh beberapa negara dikutip dari Nicolini <i>et al</i> (2017).....	10
Tabel 4. Definisi operasional .....	34
Tabel 5. Urutan sekuens primer yang digunakan pada penelitian .....	44
Tabel 6. Karakteristik subyek penelitian.....	46
Tabel 7. Status kelenjar getah bening dan hasil pemeriksaan mRNA jaringan dan miRNA plasma.....	48
Tabel 8. Hubungan antara uPA, E-Cadherin, N-Cadherin, miR-193b, terhadap metastasis kelenjar getah bening (limfonodi) .....	50
Tabel 9 Korelasi dari miR-193b, miR-222, uPA, PAI-1, E-Cadherin dan N-Cadherin terhadap jumlah kelenjar getah bening (limfonodi) .....	52
Tabel 10. Interaksi antara ekspresi miRNA-193b dengan uPA pada kanker payudara .....	53
Tabel 11 Analisis jalur (Pathway regression) .....	55
Tabel 12. Analisis regresi linier berganda: hubungan miR-193b dan miR-222 terhadap metastasis kanker payudara, serta variabel uPA, PAI-1, E-Cadherin, dan N-Cadherin.....	56

## Daftar Gambar

Gambar 1. Proses serial bertahap dari metastasis. Tumor primer berproliferasi (noninvasive state), kemudian masuk ke sirkulasi (invasive state), dan bermetastasis membentuk koloni (Chan and Wang, 2015).....	12
Gambar 2. Epithelial Mesenchymal Transition (EMT). Perubahan bentuk sel epitel apikal basal menjadi bentuk mesenkimal yang front rear (Scully et al., 2012) .....	12
Gambar 3. Jalur signal yang saling berhubungan mempengaruhi regulasi EMT (Zaravinos, 2015) .....	13
Gambar 4 .Transduksi sinyal uPA/uPAR yang mempengaruhi.....	14
Gambar 5. Peran sistem uPA pada kanker 1. Degradasi matriks ekstrasel, 2 Aktivasi faktor pertumbuhan, 3. Aktivasi metalloproteinase, 4. Migrasi sel, 5. Angiogenesis, 6. Adhesi sel, 7.Proliferasi sel (Mekkawy et al., 2015).....	15
Gambar 6 .Mekanisme ekspresi uPA (Tang & Han, 2013) .....	18
Gambar 7. Eksosom sebagai mediator komunikasi antar sel (An et al., 2015).....	20
Gambar 8. Biogenesis miRNA (Peng and Croce, 2016).....	22
Gambar 9. Jalur yang mempengaruhi miR-222 .....	26
Gambar 10. Kerangka teori.....	29
Gambar 11. Kerangka konsep.....	30
Gambar 12. Alur penelitian.....	36
Gambar 13. Contoh grafik Cycle threshold, melting curve, dan sampel pemeriksaan miRNA metode qRT-PCR .....	42
Gambar 14. Ekspresi uPA yang tinggi dan miR-193b rendah, ekspresi E Cadherin tinggi dan miR-222 rendah.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 15 Scatter plot korelasi antara: A. uPA; B. PAI-1; C. E-Cadherin; D.N-Cadherin, E. miR-193b; dan F. miR-222 terhadap jumlah kelenjar getah bening	51
Gambar 16. Analisis jalur (Pathway regression).....	54

## Daftar Lampiran

Lampiran 1 Penjelasan kepada calon partisipan .....	104
Lampiran 2. Informed consent .....	106
Lampiran 3. Curriculum vitae .....	111
Lampiran 4. Ethical approval .....	114
Lampiran 5. Amendment approval .....	115
Lampiran 6. Tabel klasifikasi TNM .....	116
Lampiran 7 sequens primer uPA .....	118
Lampiran 8. Sequens primer PAI-1 .....	119
Lampiran 9 sequens primer E Cadherin .....	120
Lampiran 10 sequens primer N Cadherin .....	122
Lampiran 11. Analisis statistik .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

### Daftar Singkatan

ASCO	:	<i>American Society Of Clinical Oncology</i>
bHLH	:	<i>basic Helix Loop Helix</i>
DCIS	:	<i>Ductal Carcinoma In Situ</i>
EGF	:	<i>Epidermal Growth Factor</i>
EGFR	:	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ELISA	:	<i>Enzyme Link Immunoassay</i>
EMT	:	<i>Epithelial Mesenchymal Transition</i>
ER	:	<i>Estrogen Receptor</i>
ERK 1,2	:	<i>Extracellular Regulated Kinase 1,2</i>
FAK	:	<i>Focal Adhesion Kinase</i>
FFPE	:	<i>Formalin fixed paraffin embeds</i>
GFD	:	<i>Growth Factor Domain</i>
GLOBOCAN	:	<i>Global for Cancer</i>
GPI	:	<i>Glycosyl Phosphatidyl Inositol</i>
HER	:	<i>Human Epidermal Growth Factor</i>
Hh	:	<i>Hedgehog</i>
IARC	:	<i>International Agency Research On Cancer</i>
IHK	:	<i>Imunohistokimia</i>
ILK	:	<i>Integrin Link Kinase</i>
Kemenkes RI	:	<i>Kementerian Kesehatan Republik Indonesia</i>
LCIS	:	<i>Lobular Carcinoma In Situ</i>
MEK	:	<i>Mitogen Extracellular signal–regulated protein Kinase</i>
MET	:	<i>Mesenchymal Epithelial Transition</i>
miRNA	:	<i>micro Ribo Nucleic Acid</i>
MLCK	:	<i>Myosin Light Chain Kinase</i>
MMP	:	<i>Matrix Metallo Proteinase</i>
mRNA	:	<i>Messenger Ribo Nucleic Acid</i>
mRNA-TRPS1	:	<i>mRNA-Tricho-Rhino-Phalangeal Syndrome Type 1</i>
NF- $\kappa$ B	:	<i>Nuclear Factor Kappa Light Chain Enhancer Of Activated B Cells</i>
oncomiR	:	<i>Oncogene miRNA</i>
P38 MAPK	:	<i>P38 mitogen Activated Protein Kinase</i>
PAI-1	:	<i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
PDCD4	:	<i>Program Cell Death 4</i>
PI3K	:	<i>Phosphatidylinositol 3 Kinase</i>
PLG	:	<i>Plasminogen</i>
PLM	:	<i>Plasmin</i>
PR	:	<i>Progesteron Receptor</i>
Pre-miRNA	:	<i>Precursor miRNA</i>
Pri-miRNA	:	<i>Primary miRNA</i>

proMMP	:	<i>Pro Matrix Metalloproteinase</i>
qRT-PCR	:	<i>quantitative Reverse Transcription Polimerase Chain Reaction</i>
RISC	:	<i>RNA Induced Silencing Complex</i>
RTK	:	<i>Receptor of Tyrosine Kinase</i>
T-N-M	:	<i>Tumour-Node-Metastasis</i>
TGF- $\beta$	:	<i>Transforming Growth Factor <math>\beta</math></i>
TGF- $\beta$ R	:	<i>Transforming Growth Factor-<math>\beta</math> Receptor</i>
TPM1	:	<i>Tropomyosin alpha</i>
uPA	:	<i>Urokinase Plasminogen Activator</i>
uPAR	:	<i>Urokinase Plasminogen Activator Receptor</i>
UTR	:	<i>Un-translated region</i>
VEGF	:	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VN	:	<i>Vitronectin</i>
WHO	:	<i>World Health Organization</i>
Wnt	:	<i>Wingless integrated</i>
ZEB 2	:	<i>Zinc Finger E Box Binding Homeobox 2</i>