

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan	ii
Surat Pernyataan.....	iii
Pernyataan	iv
Daftar Isi.....	v
Daftar Tabel	x
Daftar Gambar.....	xi
Daftar Lampiran	xiii
Daftar Singkatan.....	xiv
Kata Pengantar	xvi
Intisari	xix
<i>Abstract</i>	xx
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
1. Tujuan umum	4
2. Tujuan khusus.....	5
D. Keaslian Penelitian.....	6
E. Manfaat Penelitian	6
1. Manfaat keilmuan.....	7
2. Manfaat praktis.....	7
BAB II.....	8
TINJAUAN PUSTAKA DAN LANDASAN TEORI.....	8
A. Tinjauan Pustaka	8
A.1. Epidemiologi kanker ovarium	8
A.2. Patogenesis kanker ovarium epitel	11

A.3. Faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko kanker ovarium epitel.....	14
A.3.1. Ovulasi berulang	14
A.3.2. Genetik	14
A.3.3. Faktor reproduksi dan hormonal	14
A.3.4. Usia	16
A.3.5. Endometriosis	16
A.3.6. Infertilitas	17
A.3.7. Sindrom ovarium polikistik	17
A.3.8. Merokok	17
A.3.9. Obesitas	17
A.3.10. Faktor-faktor lain	18
A.4. Faktor yang berhubungan dengan penurunan risiko kanker ovarium	18
A.4.1. Penggunaan kontrasepsi oral.....	18
A.4.2. Prosedur operasi	19
A.4.3. Menyusui.....	19
A.5. Pola penyebaran kanker ovarium epitel.....	19
A.6. Penentuan stadium kanker ovarium	21
A.7. Penatalaksanaan kanker ovarium	24
A.8. Operasi pada kanker ovarium epitel	25
A.9. Kemoterapi.....	26
A.10. Respon kemoterapi	27
A.11. Kemoresistensi pada kanker ovarium	27
A.12. <i>Follow up</i> kanker ovarium	29
A.13. Faktor prognosis kanker ovarium	30
A.13.1. Usia	30
A.13.2. Subtipe histopatologis	31
A.13.3. Derajat diferensiasi	31
A.13.4. Faktor imunologis	31
A.13.5. Biomarker yang beredar pada sirkulasi.....	32

A.14.	<i>MicroRNA</i>	33
A.15.	Biogenesis dan pengaturan miRNA	35
A.16.	<i>MicroRNA</i> dalam darah (<i>Circulating miR</i>)	36
A.17.	Ekspresi miRNA pada kanker	39
A.18.	<i>MicroRNA</i> 21 pada kanker ovarium epitel	46
A.19.	<i>Programmed Cell Death</i> 4 (PDCD4) sebagai target miR-21	48
A.20.	<i>MicroRNA</i> -200c pada kanker ovarium epitel	51
A.21.	TUBB3 sebagai target miR-200c	54
B.	Landasan Teori	55
C.	Kerangka Teori	56
D.	Kerangka Konsep	57
E.	Hipotesis	58
BAB III		60
METODOLOGI PENELITIAN		60
A.	Desain Penelitian	60
B.	Tempat dan Waktu Penelitian	61
C.	Subjek Penelitian	61
D.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	61
1.	Kriteria inklusi	61
2.	Kriteria eksklusi	62
E.	Besar Sampel	62
F.	Cara Pengambilan Sampel	62
G.	Variabel Penelitian	63
H.	Definisi Operasional Variabel	63
I.	Bahan dan Cara Kerja Penelitian	66
1.	Alat dan bahan	66
a.	Alat	66
b.	Bahan	66
2.	Cara kerja	67
a.	Sampel plasma	67
b.	Isolasi RNA	67

c. Sintesis cDNA	69
d. <i>Real time</i> qPCR	69
J. Alur Penelitian	72
K. Analisis Hasil	72
L. Etika Penelitian	73
BAB IV	75
HASIL PENELITIAN	75
A. Karakteristik Subjek Penelitian	75
B. Hasil Amplifikasi miR-16, miR-21, miR-200c, mRNA TUBB3, mRNA PDCD4 dengan qRT PCR	77
C. <i>Reference Gene</i>	81
D. Ekspresi miR-21, miR-200c, TUBB3, PDCD4	82
E. Analisis Bivariat Ekspresi miR-21 dengan Karakteristik EOC	85
F. Analisis Bivariat Ekspresi miR-200c dengan Karakteristik EOC	87
G. Analisis Bivariat Ekspresi mRNA PDCD4 dengan Karakteristik EOC	89
H. Analisis Bivariat mRNA TUBB3	91
I. Analisis Korelasi Ekspresi miR-21 dengan PDCD4	93
J. Analisis Korelasi Ekspresi miR-200c dengan mRNA TUBB3	93
K. Hubungan Ekspresi miR-21, miR-200, mRNA PDCD4 dan mRNA TUBB3 Plasma terhadap Kesintasan Hidup Kanker Ovarium Epitel	94
L. Hubungan Usia, Paritas, Stadium, Tipe Histologi, Residu Tumor dan Kadar CA-125 Pre Operasi terhadap Kesintasan Hidup Kanker Ovarium Jenis Epitel	98
M. Analisis Kesintasan Hidup Multivariat	102
BAB V	103
PEMBAHASAN	103
A. Karakteristik Sampel Penelitian	103
B. Hubungan Ekspresi miR-21 dan mRNA PDCD4 Plasma terhadap Kanker Ovarium Epitel	105
C. Hubungan Ekspresi miR-200c dan mRNA TUBB3 Plasma terhadap Kanker Ovarium Epitel	107

D.	Korelasi antara miR-21 dengan mRNA PDCD4 dan miR-200c dengan mRNA TUBB3	109
E.	Hubungan antara miR-21, miR-200c, mRNA PDCD4 dan mRNA TUBB3 Plasma terhadap Kesintasan Hidup Kanker Ovarium Epitel.....	112
G.	Hubungan antara Usia, Paritas, Stadium, Tipe Histologi, Residu Tumor dan Kadar CA-125 Pre Operasi dengan Kesintasan Pada Kanker Ovarium Epitel	115
H.	Keterbatasan Penelitian	118
	BAB VI	119
	KESIMPULAN DAN SARAN.....	119
A.	Kesimpulan.....	119
B.	Saran	120
	RINGKASAN.....	118
	<i>SUMMARY</i>	130
	DAFTAR PUSTAKA	144
	LAMPIRAN	157

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Keaslian Penelitian	6
Tabel 2.	Stadium Kanker Ovarium menurut FIGO 2014	23
Tabel 3.	MiR yang Potensial sebagai Prognosis pada Kanker Ovarium.....	34
Tabel 4.	Perbandingan Ekspresi miR pada Sel Tumor dan Sirkulasi.....	39
Tabel 5.	Definisi Operasional Variabel	63
Tabel 6.	Karakteristik Subjek Penelitian	76
Tabel 7.	Ekspresi miR-21 pada Kanker Ovarium Epitel.....	85
Tabel 8.	Ekspresi miR-200c pada Kanker Ovarium Epitel	87
Tabel 9.	Ekspresi mRNA PDCD4 pada Kanker Ovarium Epitel.....	89
Tabel 10.	Ekspresi mRNA TUBB3 pada Kanker Ovarium Epitel.....	91
Tabel 11.	Analisis Bivariat dengan <i>Log Rank Test</i> Hubungan Ekspresi miR-21, miR-200c, PDCD4, TUBB3 Plasma dengan Kesintasan Hidup Pasien EOC	95
Tabel 12.	Analisis Bivariat Dengan <i>Log Rank Test</i> Variabel Usia, Paritas, Stadium EOC, Residu Tumor dan Kadar CA-125 Pre Operasi dengan Kesintasan Hidup Pasien EOC	98
Tabel 13.	Analisis multivariat dengan Uji <i>Cox Regression</i> antara Faktor Prognosis yang Berpengaruh Terhadap Kesintasan Hidup Pasien EOC	102

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Model Dualistik Karsinogenesis Ovarium yang Diperluas	12
Gambar 2.	Karsinoma Ovarium Serosa Tipe I/ <i>low Grade</i> (A, C) dan Tipe II/ <i>High Grade</i> (B, D)	13
Gambar 3.	Biogenesis <i>microRNA</i>	35
Gambar 4.	<i>MicroRNA</i> -21	47
Gambar 5.	Jalur miR-21 dalam Karsinogenesis	48
Gambar 6.	<i>MicroRNA</i> -21	49
Gambar 7.	Pemrosesan miR-200c	52
Gambar 8.	Regulasi Metastasis.....	52
Gambar 9.	Kerangka Teori	57
Gambar 10.	Kerangka Konsep.....	58
Gambar 11.	Desain Penelitian	60
Gambar 12.	Skema Alur Penelitian	72
Gambar 13.	Kurva Amplifikasi Quantifikasi <i>MicroRNAs</i> : miR-16 (Biru), miR-21 (Hijau), dan miR-200c (Merah)	77
Gambar 14.	Kurva Amplifikasi Quantifikasi mRNA: mRNA TUBB3 (Hijau), mRNA PDCD4 (Biru), mRNA B-Actin (Merah).....	78
Gambar 15.	Kurva Leleh dari Quantifikasi <i>MicroRNAs</i> : mir-16 (Biru), miR-21 (Hijau), dan miR-200c (Merah)	79
Gambar 16.	Kurva Leleh dari Quantifikasi mRNA TUBB3 (Hijau), mRNA PDCD4 (Biru), mRNA B-Actin (Merah)	79
Gambar 17.	Kurva Titik Puncak dari <i>MicroRNAs</i> : miR-16 (Biru), miR-21 (Hijau), dan miR-200c (Merah)	80
Gambar 18.	Kurva Titik Puncak dari Quantifikasi Ekspresi mRNA: mRNA TUBB3 (Hijau), mRNA PDCD4 (Biru), mRNA B-Actin (Merah). 81	
Gambar 19.	Grafik Standar Deviasi miR.....	82
Gambar 20.	<i>Heat map</i> miR-21, miR-200c, PDCD4, TUBB3 terhadap Usia (A), Paritas (B), Stadium (C).....	83

Gambar 21. <i>Heat map</i> miR-21, miR-200c, PDCD4, TUBB3 terhadap Tipe Histologi (D), Residu Tumor Pasca Operasi (E), CA-125 Sebelum Operasi (F)	84
Gambar 22. Ekspresi miR-21 Plasma berdasarkan Usia (A), Paritas (B), Stadium (C), Tipe Histologi (D), Residu Tumor (E), Kadar CA-125 (F).....	86
Gambar 23. <i>Fold Change</i> Ekspresi miR-200c pada Usia (A), Paritas (B), Stadium (C), Tipe Histologi (D), Residu Tumor Pasca Operasi (E), CA-125 Sebelum Operasi (F)	89
Gambar 24. <i>Fold Change</i> Ekspresi PDCD4 pada Usia (A), Paritas (B) Stadium (C), Tipe Histologi (D), Residu Tumor Pasca operasi (E), CA-125 Sebelum Operasi (F)	90
Gambar 25. <i>Fold Change</i> TUBB3 pada Usia (A), Paritas (B), Stadium (C), Tipe Histologi (D), Residu Tumor Pasca Operasi (E), CA-125 Sebelum Operasi (F)	92
Gambar 26. Grafik Korelasi miR-21 dengan PDCD4	93
Gambar 27. Grafik Korelasi miR-200c dengan TUBB3	94
Gambar 28. Kurva <i>Kaplan-Meier</i> Kesintasan Hidup terhadap Ekspresi miR-21(A), miR-200c (B).....	96
Gambar 29. Kurva <i>Kaplan-Meier</i> Kesintasan Hidup terhadap Ekspresi PDCD4 (A), TUBB3 (B).....	97
Gambar 30. Kurva Kesintasan Hidup <i>Kaplan-Meier</i> Kanker Ovarium Epitel terhadap Usia (A), Paritas (B).....	99
Gambar 31. Kurva Kesintasan Hidup <i>Kaplan-Meier</i> Kanker Ovarium Epitel terhadap Usia Stadium (C), Tipe Histologi (D).....	100
Gambar 32. Kurva Kesintasan Hidup <i>Kaplan-Meier</i> Kanker Ovarium Epitel terhadap Residu Tumor (E), Kadar CA-125 (F).....	101

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i> 1	161
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i> 2	162
Lampiran 3. Lembar Persetujuan	163
Lampiran 4. Formulir Pencatatan Data Dasar Subjek Penelitian Bagian 1	164
Lampiran 5. Formulir Pencatatan Data Dasar Subjek Penelitian Bagian 2	165
Lampiran 6. Formulir Pencatatan Data Dasar Subjek Penelitian Bagian 3	166
Lampiran 7. Formulir Pencatatan Data Dasar Subjek Penelitian Bagian 4	167
Lampiran 8. Protokol Penelitian	168
Lampiran 9. Data Penelitian.....	173
Lampiran 10. Hasil Data Olahan.....	185
Lampiran 11. Hasil Statistika.....	189
Lampiran 12. <i>Letter of Acceptance</i>	207
Lampiran 13. Daftar Riwayat Hidup.....	208

DAFTAR SINGKATAN

AFP	<i>Alpha Feto Protein</i>
BAP 1	<i>BRCA associated Protein 1</i>
BSO	<i>Bilateral Salpingo-Oophorectomy</i>
CA-125	<i>Cancer Antigen-125</i>
CBM	<i>China Biology Medicine</i>
CgA	<i>Chromogranin A</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
CNKI	<i>China National Knowledge Infrastructure</i>
CSC	<i>Cancer Stem Cells</i>
CTNNB1	<i>Catenin Beta 1</i>
DLBCL	<i>Diffuse Large B Cell Lymphoma</i>
EMT	<i>Epithelial to Mesenchymal Transition</i>
EOC	<i>Epithelial Ovarian Cancer</i>
FIGO	<i>Federation Internationale de Gynecologie Obstetrique</i>
GOG	<i>Gynecology Oncology Group</i>
HCC	<i>Hepato Cellular Carcinoma</i>
HCG	<i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
HE	<i>Hematoxylin Eosin</i>
HGSC	<i>High Grade Serous Carcinoma</i>
HIF	<i>Hypoxia-Inducible Factor</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HuR	<i>Human antigen R</i>
HSP	<i>Heat Shock Protein</i>
IDS	<i>Interval Debulking Surgery</i>
IGF	<i>Insulin Growth Receptor</i>
IK	<i>Interval Kepercayaan</i>
LGSC	<i>Low Grade Serous Carcinoma</i>
MFE	<i>Minimum Free Energy</i>
miR	<i>MicroRNA</i>

NACT	<i>Neoadjuvant Chemotherapy</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NMP 22	<i>Nuclear Matrix Protein 22</i>
OR	<i>Odd Ratio</i>
PDCD4	<i>Programmed Cell Death 4</i>
PLDH	<i>Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride</i>
Pri-miRNA	<i>Primary miRNA</i>
PSA	<i>Prostate Specific Antigen</i>
RBP	<i>RNA Binding Protein</i>
RECK	<i>Reversion inducing Cysteine Rich Protein with Kazal Motifs</i>
RFX1	<i>Regulatory Factor X1</i>
RISC	<i>RNA-Induced Silencing Complex</i>
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
SET	<i>Solid Pseudoendometrioid Transitional</i>
STIC	<i>Serous Tuba Intraepithelial Carcinoma</i>
TCGA	<i>The Cancer Genome Atlas</i>
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor- β</i>
TIMP3	<i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 3</i>
TLR 4	<i>Toll-like receptor</i>
TUBB3	<i>Tubulin β III</i>
UTR	<i>Untranslated Region</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHI	<i>Women Health Initiative</i>