

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN .....	ii
PRAKATA .....	iii
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR GAMBAR .....	vii
DAFTAR TABEL .....	viii
DAFTAR LAMPIRAN .....	ix
DAFTAR SINGKATAN .....	x
INTISARI .....	xii
ABSTRACT .....	xiii
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
I.1. Latar Belakang .....	1
I.2. Rumusan Masalah .....	5
I.3. Tujuan dan Manfaat Penelitian .....	5
I.4. Manfaat Penelitian .....	6
I.5. Keaslian Penelitian .....	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	8
II.1. Tinjauan Pustaka .....	8
II.1.I Kanker Prostat .....	8
II.1.II Reseptor Androgen .....	16
II.1.III <i>Phosphatase and tensin homolog</i> (PTEN) .....	18
II.1.IV MikroRNA (MiRNA) .....	20
II.1.V <i>hsa-miR-21-5p</i> , AR, dan PTEN pada perkembangan CRPC .....	25
II.1.VI Eksosom Urin .....	28
II.2. Landasan Teori .....	29
II.3. Kerangka Teori .....	31
II.4. Kerangka Konsep .....	32
II.5. Hipotesis Penelitian .....	32

BAB III. METODE PENELITIAN.....	33
III.1.    Jenis dan Desain Penelitian.....	33
III.2.    Waktu dan Tempat Penelitian.....	33
III.3.    Variabel Penelitian.....	33
III.4.    Definisi Operasional .....	33
III.5.    Populasi dan Sampel Penelitian.....	34
III.6.    Alat dan Bahan Penelitian.....	35
III.6.I  Alat Penelitian.....	35
III.6.II  Bahan Penelitian .....	36
III.7.    Alur Penelitian .....	37
III.8.    Jalannya Penelitian .....	38
III.8.I  Kelayakan Etik.....	38
III.8.II  Koleksi sampel urin .....	38
III.8.III  Isolasi Eksosom .....	38
III.8.IV  Isolasi RNA.....	39
III.8.V  Pembuatan cDNA .....	40
III.8.VI  Kuantifikasi Ekspresi MiRNA dan mRNA Target.....	40
III.9.    Analisis Statistik .....	42
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN .....	44
IV.1.    Hasil.....	44
IV.2.    Pembahasan .....	52
BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN .....	62
V.1      Kesimpulan .....	62
V.2      Saran.....	62
DAFTAR PUSTAKA .....	63
LAMPIRAN.....	70

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Penatalaksanaan kanker prostat yang mengalami CRPC/HRPC (Umbas <i>et al.</i> , 2011).....	14
Gambar 2. Mekanisme patogenesis CRPC (Chandrasekar <i>et al.</i> , 2015).....	16
Gambar 3. Biologi jalur pensinyalan reseptor androgen (Maughan and Antonarakis, 2015).....	17
Gambar 4. Fungsi dan aktivitas PTEN (Hopkins <i>et al.</i> , 2014).....	19
Gambar 5. Biogenesis miRNA (Lin and Gregory, 2015).....	21
Gambar 6. MiRNA yang berperan pada CRPC (Shih <i>et al.</i> , 2015).....	24
Gambar 7. Jalur keterlibatan miR-21 dalam karsinogenesis.....	25
Gambar 8. Skema ilustrasi miRNA yang meregulasi AR dan mempengaruhi aksi androgen (Ceder <i>et al.</i> , 2016).....	26
Gambar 9. Kerangka teori.....	31
Gambar 10. Kerangka konsep penelitian .....	32
Gambar 11. Alur penelitian .....	37
Gambar 12. Proporsi Manifestasi Klinis Metastasis pada Subjek CRPC .....	45
Gambar 13. Ekspresi relatif hsa-miR21-5p kelompok nCRPC dan CRPC.....	46
Gambar 14. Ekspresi mRNA Androgen Reseptor (AR) kelompok nCRPC dan CRPC.....	48
Gambar 15. Ekspresi mRNA PTEN kedua kelompok. ....	49
Gambar 16. Korelasi antara konsentrasi <i>hsa-miR-21-5p</i> dengan mRNA AR.....	50
Gambar 17. Korelasi antara konsentrasi <i>hsa-miR-21-5p</i> dengan mRNA PTEN..	51
Gambar 18. Korelasi antara konsentrasi mRNA AR dengan mRNA PTEN .....	51

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian .....	6
Tabel 2. Kadar PSA dan Risiko Kejadian Kanker Prostat .....	10
Tabel 3. Penataksanaan Kanker Prostat terlokalisir (locally advanced).....	11
Tabel 4. Karakteristik Demografik Subjek Penelitian .....	44
Tabel 5. Perhitungan fold change <i>hsa-miR-21-5p</i> dari Rerata Cq Subjek nCRPC dan CRPC .....	47
Tabel 6. Korelasi antara Usia dengan ekspresi <i>hsa-miR-21-5p</i> , mRNA AR dan mRNA PTEN (Analsis korelasi <i>Pearson</i> ).....	50

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Ethical clereance .....	70
<b>Lampiran 2.</b> Lembar Penjelasan Kepada Calon Subyek.....	71
<b>Lampiran 3.</b> Lembar Persetujuan Kepada Calon Subyek.....	73
<b>Lampiran 4.</b> Uji Normalitas .....	74
<b>Lampiran 5.</b> Uji Statistik Independent T-test Usia, <i>hsa-miR-21-5p</i> , AR, dan PTEN .....	75
<b>Lampiran 6.</b> Uji Korelasi Pearson variabel Usia, <i>hsa-miR-21-5p</i> , AR, dan PTEN .....	77

## DAFTAR SINGKATAN

- ADT : *Androgen deprivation therapy*
- AKT/PKB : *protein kinase B*
- AR : *Androgen receptor*
- AREs : *Androgen responsive elements*
- BPH : *Benign prostatic hyperplasia*
- CRPC : *Castration Resistant Prostate Cancer*
- CSC : *Cancer stem cell*
- CTCs : *circulating tumor cell counts*
- DBD : *DNA binding domain*
- DHT : *Dihydrotestosterone*
- DRE : *Digital rectal toucher*
- FDA : *Food and Drug Administration*
- HIF : *hypoxia inducible factor*
- HRPC : *Hormone Refractory Prostate Cancer*
- HSP : *Heat shock protein*
- LBD : *Ligand binding domain*
- MAPK : *mitogenactivated protein kinase*
- miRNA : *microRNA*
- mRNA : *messenger RNA*
- MVBs : *endosomal multivesicular bodies*
- ncRNA : *non coding RNA*
- nCRPC : *Non-Castration Resistant Prostate Cancer*
- NTD : *N-terminal domain*
- PDCD4 : *Programmed Cell Death 4*
- PI3K : *Phosphoinositide 3-kinase*
- PSA : *Prostate spesific antigen*
- PTEN : *Phosphatase and tensin homolog*
- qPCR : *quantitative polymerase chain reaction*
- RISC : *RNA-induced silencing complex*

RT-PCR : *Reverse transcription polymerase chain reaction*

TGF-beta : *transforming growth factor beta*

TGFBR2 : *Transforming Growth Factor Beta Receptor 2*

TRUS : *Transrectal ultrasound*

UTR : *Untranslated region*