

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	I
HALAMAN PENGESAHAN	II
HALAMAN PERNYATAAN	III
PRAKATA	IV
DAFTAR ISI.....	VI
DAFTAR GAMBAR.....	VIII
DAFTAR TABEL	IX
DAFTAR SINGKATAN	X
INTISARI	XIII
ABSTRACK	XIV
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	8
1.3 Keaslian Penelitian.....	8
1.4 Tujuan Penelitian.....	9
1.5 Manfaat Penelitian.....	10
BAB II. TINJAUAN PUSTAKAN DAN LANDASAN TEORI.....	11
2.1. Terapi Kanker Payudara.....	11
2.2. Eksosom.....	13
2.3. Biogenesis Eksosom	15
2.4. Biogenesis MikroRNA.....	17
2.5. Makrofag.....	20
2.5.1 Polarisasi Makrofag.....	22
2.5.2 Peran <i>Tumor Associated Makrofage (TAM)</i>	23
2.5.3 Profil MikroRNA terkait Aktifitas Makrofag	26
2.6. Terapi Kanker Berbasis Medan Listrik	27
2.6.1 <i>Tumor Treating Fields (TTFields)</i>	29
2.6.2 <i>Electro-Capacitive Cancer Therapy (ECCT)</i>	31
2.7 Pengaruh Paparan ECCT terhadap Aktivitas Makrofag	33
2.8 <i>Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction (qRT-PCR)</i>	33
2.9 Uji Klinis I (Sukarelawan Sehat)	36
2.10 Sukarelawan Sehat	36
2.11 Landasan Teori.....	37
2.12 Kerangka Tori dan Kerangka Konsep	39
2.11.1 Kerangka Teori.....	39
2.11.2 Kerangka Konsep.....	40
2.13 Hipotesis	41
BAB III. METODE PENELITIAN	42
3.1 Jenis Penelitian.....	42
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	42
3.3. Populasi dan Besar Sampel Penelitian	44
3.4. Variabel Penelitian	44
3.5. Definisi Operasional.....	44

3.6. Bahan dan Alat Penelitian.....	46
3.7. Alur Penelitian	47
3.8. Pelaksana Penelitian	48
3.8.1 Kelayakan Etik	48
3.8.2 Koleksi Sampel Penelitian.....	48
3.8.3 Penyimpanan Sampel Darah.....	48
3.8.4 Isolasi Plasma pada Sampel Darah.....	49
3.8.5 Reagen yang tidak Langsung Digunakan.....	50
3.8.6 Isolasi RNA.....	50
3.8.7 Sistensis cDNA.....	53
3.8.8 Profiling <i>MiRNA</i> dengan qRT-PCR	55
3.8.9 Analisis Hasil qRT-PCR <i>MiRNA</i> Sampel Individu.....	56
3.8.10 Analisis <i>In Silico</i>	57
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	61
4.1 Hasil Penelitian	61
4.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	61
4.1.2 Kualitas dan Konsentrasi RNA.....	61
4.1.3 Kualitas dan Konsentrasi cDNA.....	62
4.1.4 Kuantifikasi Ekspresi <i>miRNA</i> pada Sukarelawan Sehat dengan qRT-PCR.....	62
4.1.5 Analisis Kuantifikasi Ekspresi MikroRNA pada Sukarelawan Sehat.....	66
4.1.5.1 Hasil Kuantifikasi <i>Hsa-let-7a-5p</i>	66
4.1.5.2 Hasil Kuantifikasi <i>Hsa-miR-19a-3p</i>	67
4.1.5.3 Hasil Kuantifikasi <i>Hsa-miR-21-5p</i>	67
4.1.5.4 Hasil Kuantifikasi <i>Hsa-miR-27a-3p</i>	68
4.1.5.5 Hasil Kuantifikasi <i>Hsa-miR-146a-5p</i>	68
4.1.5.6 Hasil Kuantifikasi <i>Hsa-miR-223-3p</i>	69
4.1.6 Penentuan <i>Reference Gene</i> sebagai Normalisasi Data qRT-PCR.....	69
4.1.7 Analisis Level Perbedaan level Ekspresi MikroRNA	70
4.1.8 Analisis <i>In Silico</i>	73
4.1.8.1 Jalur <i>Foxo Signaling Pathway</i>	75
4.1.8.2 Jalur <i>Transforming growth factor β (TGF-β)</i>	77
4.2 Pembahasan.....	79
4.2.1 Karakteristik Sampel Sukarelawan Sehat ECCT.....	79
4.2.2 Penentuan <i>Reference Gene</i>	80
4.2.3 Analisis Perbedaan Level Ekspresi <i>miRNA</i> pada Sukarelawan Sehat ECCT.....	81
4.2.4 Analisis <i>In Silico</i> pada <i>Pathway Foxo</i> dan <i>TGF-β</i>	95
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	108
DAFTAR PUSTAKA.....	109

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 <i>Road Map</i> Penelitian	7
Gambar 2.1 Kandungan dan peranan eksosom.....	14
Gambar 2.2 Mekanisme Biogenesis Eksosom.....	16
Gambar 2.3 Biogenesis dan sirkulasi mikroRNA.....	19
Gambar 2.4 Polarisasi TAM di lingkungan mikro tumor.....	25
Gambar 2.5 Tumor <i>Treating Fields</i> (TTFields) berinteraksi dengan sel selama mitosis.....	31
Gambar 2.6 Fase pada kurva amplifikasi qRT-PCR.....	35
Gambar 2.7 Bagan Kerangka Teori	39
Gambar 2.8 Bagan Kerangka konsep.....	40
Gambar 3.1 Rompi ECCT (<i>Oscillator</i> Produksi <i>Ctech Labs Edwar Technology</i>	46
Gambar 3.2 Bagan Alur Penelitian	47
Gambar 4.1 Kurva amplifikasi profiling mikroRNA.kelompok <i>pre trial</i>	64
Gambar 4.2 Kurva amplifikasi profiling mikroRNA.kelompok <i>post trial</i>	65
Gambar 4.3 Analisis pathway <i>miRNA</i> menggunakan DIANA miRpath v3.0	74
Gambar 4.4 Jumlah gen yang ditarget oleh mikroRNA pada jalur <i>FOXO</i>	75
Gambar 4.5 Jalur persinyalan <i>FOXO</i>	76
Gambar 4.6 Jumlah gen yang ditarget oleh mikroRNA pada jalur <i>TGF-β</i>	77
Gambar 4.7 Jalur persinyalan <i>TGF-β</i>	78
Gambar 4.8 Nilai $\Delta\Delta C_T$ <i>Hsa-let-7a-5p</i> Sukarelawan Sehat ECCT.....	87
Gambar 4.9 Nilai $\Delta\Delta C_T$ <i>Hsa-miR-19a-3p</i> Sukarelawan Sehat ECCT.....	88
Gambar 4.10 Nilai $\Delta\Delta C_T$ <i>Hsa-miR-21-5p</i> Sukarelawan Sehat ECCT.....	89
Gambar 4.11 Nilai $\Delta\Delta C_T$ <i>Hsa-miR-27a-3p</i> Sukarelawan Sehat ECCT.....	90
Gambar 4.12 Nilai $\Delta\Delta C_T$ <i>Hsa-miR-146a-5p</i> Sukarelawan Sehat ECCT.....	91
Gambar 4.13 Nilai $\Delta\Delta C_T$ <i>Hsa-miR-223-3p</i> Sukarelawan Sehat ECCT.....	93
Gambar 4.14 Target <i>Hsa-miR-19a-3p</i> , <i>Hsa-let-7a-5p</i> , <i>Hsa-miR-27a-3p</i> , <i>Hsa-miR-21-5p</i> pada gen-gen yang jalur persinyalan <i>FOXO</i>	96
Gambar 4.15 Proses regulasi gen AKT oleh <i>Hsa-miR-19a-3p</i>	99
Gambar 4.16 Ikatan <i>Hsa-miR-19a-3p</i> terhadap sekuens AKT.....	100
Gambar 4.17 Interaksi gen-gen <i>Hsa-miR-19a-3p</i> pada <i>Foxo Signaling Pathway</i>	101
Gambar 4.18 Target <i>Hsa-miR-19a-3p</i> , <i>Hsa-let-7a-5p</i> , <i>Hsa-miR-27a-3p</i> , pada gen-gen jalur persinyalan <i>TGF-β</i>	103
Gambar 4.19 Proses regulasi gen SMAD7 oleh <i>Hsa-miR-27a-3p</i>	105
Gambar 4.20 Ikatan <i>Hsa-miR-19a-3p</i> terhadap sekuens SMAD7.....	106
Gambar 4.21 Interaksi gen-gen <i>Hsa-miR-27a-3p</i> pada <i>TGF-β signaling</i>	107

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Daftar <i>miRNA</i> terkait dengan aktifitas Makrofag.....	27
Tabel 3.1 Pengenceran Konsentrasi RNA	52
Tabel 3.2 Pembuatan <i>master mix</i> cDNA untuk 16 reaksi (<i>Pannel 1 dan 2</i>)	54
Tabel 4.1 Karakteristik sampel individu sehat sukarelawan ECCT.....	61
Tabel 4.2 Hasil Kualitas dan Konsentrasi RNA.....	62
Tabel 4.3 Hasil Kualitas dan Konsentrasi DNA (cDNA)	62
Tabel 4.4 Hasil Kuantifikasi <i>Hsa-let-7a-5p</i>	66
Tabel 4.5 Hasil Kuantifikasi <i>Hsa-miR-19a-3p</i>	67
Tabel 4.6 Hasil Kuantifikasi <i>Hsa-miR-21-5p</i>	67
Tabel 4.7 Hasil Kuantifikasi <i>Hsa-miR-27a-3p</i>	68
Tabel 4.8 Hasil Kuantifikasi <i>Hsa-miR-146a-5p</i>	68
Tabel 4.9 Hasil Kuantifikasi <i>Hsa-miR-223-3p</i>	69
Tabel 4.10 Hasil Nilai Simpangan Baku (Standar Deviasi) dari <i>Hsa-miR-191-5p</i> , <i>Hsa-miR-425-5p</i> , <i>Hsa-miR-93-5p</i>	69
Tabel 4.11 Hasil analisis statistik <i>Hsa-miR-425-5p</i> sebagai <i>ref. gene</i>	70
Tabel 4.12 Hasil ΔC_T kalibrator	71
Tabel 4.13 Hasil ΔC_T tes	71
Tabel 4.14 Hasil Analisis Uji <i>Shapiro-Wilk</i> dan <i>Paired Samples T-Test</i>	72
Tabel 4.15 Hasil uji statistik dan perubahan kelipatan ekspresi.....	73
Tabel 4.16 Prediksi skor penempelan <i>Hsa-miR-19a-3p</i>	99
Tabel 4.17 Prediksi skor penempelan <i>Hsa-miR-27a-3p</i>	105