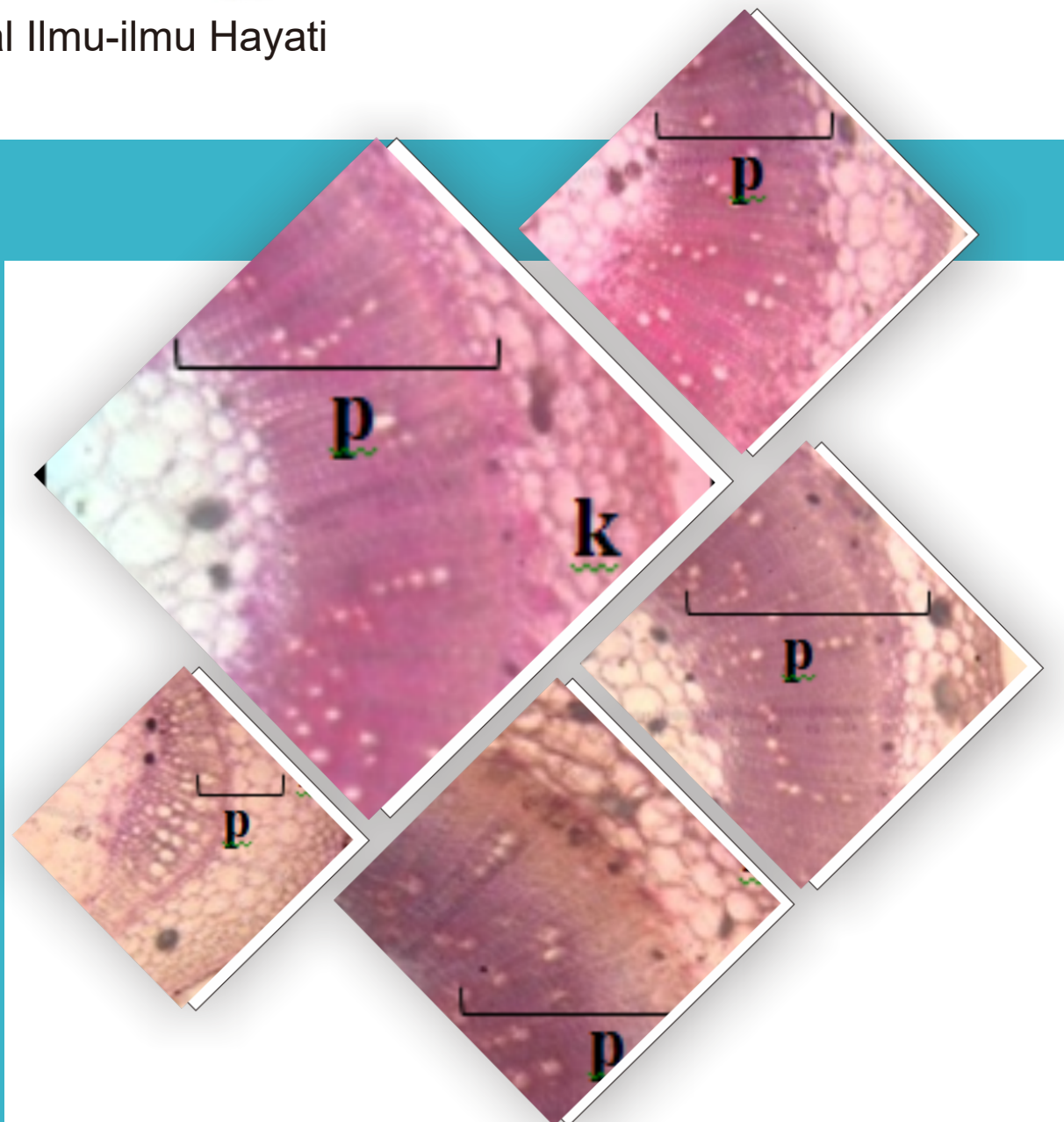


# Berita Biologi

Jurnal Ilmu-ilmu Hayati



# BERITA BIOLOGI

Vol. 20 No. 1 April 2021

Terakreditasi Berdasarkan Keputusan Direktur Jendral Penguatan Riset dan  
Pengembangan, Kemenristekdikti RI  
200/M/KPT/2020

---

## Tim Redaksi (*Editorial Team*)

Andria Agusta (Pemimpin Redaksi, *Editor in Chief*)  
(Kimia Bahan Alam, Pusat Penelitian Kimia - LIPI)

Kartika Dewi (Redaksi Pelaksana, *Managing Editor*)  
(Taksonomi Nematoda, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Kusumadewi Sri Yulita  
(Sistematika Molekuler Tumbuhan, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Gono Semiadi  
(Mammalogi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Atit Kanti  
(Mikrobiologi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Siti Sundari  
(Ekologi Lingkungan, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Arif Nurkanto  
(Mikrobiologi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Kartika Dewi  
(Taksonomi Nematoda, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Dwi Setyo Rini  
(Biologi Molekuler Tumbuhan, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

## Desain dan Layout (*Design and Layout*)

Liana Astuti

## Kesekretariatan (*Secretary*)

Nira Ariasari Z

## Alamat (*Address*)

Pusat Penelitian Biologi-LIPI  
Kompleks Cibinong Science Center (CSC-LIPI)  
Jalan Raya Jakarta-Bogor KM 46,  
Cibinong 16911, Bogor-Indonesia  
Telepon (021) 8765066 - 8765067  
Faksimili (021) 8765059  
Email: [berita.biologi@mail.lipi.go.id](mailto:berita.biologi@mail.lipi.go.id)  
[jurnalberitabiologi@yahoo.co.id](mailto:jurnalberitabiologi@yahoo.co.id)  
[jurnalberitabiologi@gmail.com](mailto:jurnalberitabiologi@gmail.com)



**P-ISSN 0126-1754**

**E-ISSN 2337-8751**

Terakreditasi

200/M/KPT/2020

Volume 20 Nomor 1, April 2021

# **Berita Biologi**

Jurnal Ilmu-ilmu Hayati

Berita Biologi	Vol. 20	No. 1	Hlm. 1 – 145	Bogor, April 2021	ISSN 0126-1754
----------------	---------	-------	--------------	-------------------	----------------

**Pusat Penelitian Biologi - LIPI**

Ucapan terima kasih kepada  
Mitra Bebestari nomor ini  
Volume 20 – April 2021

Triwibowo Ambar Garjito, S.Si, M.Kes  
(Dinamika transmisi penyakit tular vektor, taksonomi dan ekologi nyamuk, Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Vektor & Reservoir Penyakit, Badan Litbangkes, Kemenkes RI.)

Zuliyati Rohmah, S.Si., M.Si., Ph.D.  
(Struktur perimbangan hewan invertebrata dan vertebrata)

Tri Handayani, M.Si.  
(Bioekologi Vegetasi Laut /Makroalga, Pusat Penelitian Oseanografi LIPI)

Dr. Adi Santoso  
(Bioteknologi, Pusat Penelitian Bioteknologi)

Dra. Florentina Indah Windadri  
(Taksonomi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Dr. Wawan Sujawro  
(Etnobiologi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Arif Nurkanto  
(Mikrobiologi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Heddy Julistiono  
(Mikrobiologi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Yordan Khaedir, MD, PhD  
(Histologi, Imunologi, Kanker Imunoterapi, Penyakit Infeksi, Fakultas Kedokteran UI)

dr. Dwi Peni Kartika Sari, M.Si.  
(Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)

Prof. Dr. Andria Agusta  
(Kimia Bahan Alam, Pusat Penelitian Biologi LIPI)

Dr. Sunaryo  
(Morfologi Tumbuhan, Pusat Penelitian Biologi – LIPI)

Dr. Nuril Hidayati Th.  
(Fisiologi Tumbuhan, Pusat Penelitian Biologi – LIPI)

Dr. Achmad Dinoto M.Sc.  
(Mikrobiologi Industri, Pusat Penelitian Biologi – LIPI)

Dr. Yuliar M.Eng.  
(Mikrobiologi Lingkungan, Pusat Penelitian Biologi – LIPI)

Dr. Iwan Saskiawan  
(Mikrobiologi Pangan, Pusat Penelitian Biologi – LIPI)

Dr. Indra Bachtiar  
(Stem Cell and Cencer Institute), PT Kalbe Farma Tbk.)

# EKSPRESI *Hsa-miR-22-3p* PADA URIN PASIEN *BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA* (BPH) SEBAGAI BIOMARKER NON INVASIF

[*Expression of Hsa-miR-22-3p on Urin Patients Benign Prostate Hyperplasia (BPH) as Biomarker Non Invasive*]

Angga Dwi Prasetyo<sup>1✉\*</sup>, Santosa Pradana Putra Setya Negara<sup>2</sup>, Richardus Hugo Sertia Putra<sup>2</sup>,  
Joni Kristanto<sup>3</sup>, R. Danarto<sup>4</sup>, Sofia Mubarika Haryana<sup>4</sup>, Indwiani Astuti<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centre of Science and Technology, Jl. Pandawa, Dusun IV, Pucangan, Kec. Kartasura, Kabupaten Sukoharjo, Jawa Tengah

<sup>2</sup>Magister Bioteknologi, Universitas Gadjah Mada, Jl. Teknika Utara, Pogung Kidul, Sinduadi, Mlati, Sleman, Yogyakarta

<sup>3</sup>Prodi Farmasi, Politeknik Hang Tuah, Jl. Bendungan Hilir, RT.12/RW.6, Bend. Hilir, Kecamatan Tanah Abang, Kota Jakarta Pusat, Daerah Khusus Ibukota Jakarta

<sup>4</sup>Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Jl. Farmako, Sekip Utara, Depok, Sleman, Yogyakarta

email: angga.dwiprasetyo@iain-surakarta.ac.id

## ABSTRACT

Benign Prostate Hyperplasia (BPH) is one of prostate diseases with highest prevalence rates men in the world. Benign Prostate Hyperplasia are caused by many factors, such as disorders of androgen receptors, mutations genes, age, epigenetics and environment. Detection BPH in the form of Prostate Specific Antigen (PSA), Transurethral Resection Of Prostate (TURP) and Digital Rectal Examination (DRE) which is invasive in the patient. MicroRNAs in urine exosomes can be used to detect BPH with non-invasive to patients. This study aims to determine the potential expression of *Hsa-miR-22-3p* in exosomal urine samples of BPH as a non-invasive biomarker. This was an observational cross sectional analytic study. Urine samples were obtained from dr. Sardjito Yogyakarta and dr. Soeradji Tirtonegoro hospital. Furthermore, exosomes isolation, RNA isolation, cDNA synthesis and quantification with qRT-PCR. Based on the results, it is known that *Hsa-miR-22-3p* decreased expression as much as 29.54 times in BPH, there were significant differences between samples of BPH and normal samples ( $P = 0.001$ ). Thus *Hsa-miR-22-3p* has potential as a biomarker in Benign Prostate Hyperplasia.

**Keywords:** BPH, PSA, TURP, *MicroRNA*, qRT-PCR, *Hsa-miR-22-3p*

## ABSTRAK

*Benign Prostate Hyperplasia* (BPH) merupakan salah satu penyakit prostat dengan tingkat prevalensi tertinggi pada pria di dunia. Penyakit ini disebabkan oleh banyak faktor, seperti gangguan pada androgen reseptor, mutasi pada gen, usia, epigenetik serta lingkungan. Selama ini deteksi yang dilakukan untuk penyakit ini berupa tes *Prostate Spesific Antigen* (PSA), *Transurethral Resection of Prostate* (TURP) dan *Digital Rectal Examination* (DRE) yang bersifat invasif pada pasien. *MicroRNA* pada eksosom urin dapat digunakan untuk mendeteksi BPH yang bersifat non invasif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ekspresi *Hsa-miR-22-3p* pada sampel urin eksosom BPH sebagai biomarker non invasif. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik *cross sectional*. Sampel urin diperoleh dari RSUP dr. Sardjito Yogyakarta dan RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro. Selanjutnya dilakukan isolasi eksosom, isolasi RNA, sintesis cDNA dan kuantifikasi dengan qRT-PCR. Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa *Hsa-miR-22-3p* mengalami penurunan ekspresi sebanyak 29,54 kali pada BPH, terdapat perbedaan yang signifikan antara sampel BPH dan individu sehat ( $P = 0,001$ ). Sehingga *Hsa-miR-22-3p* berpotensi sebagai biomarker pada pasien BPH.

**Keywords:** BPH, PSA, TURP, *MicroRNA*, qRT-PCR, *Hsa-miR-22-3p*

## PENDAHULUAN

*Benign Prostate Hyperplasia* (BPH) merupakan penyakit yang disebabkan karena adanya proses proliferasi sel yang tidak terkendali, invasif, metastasik dan kehilangan kemampuan untuk apoptosis yang dapat berkembang menjadi

karsinoma prostat, penyebab karsinoma bermacam-macam seperti kelainan genetik, karsinogenik, infeksi virus, lingkungan serta gaya hidup (Foster *et al.*, 2018). BPH dapat berkembang menjadi kanker prostat jika tidak segera dilakukan penanganan (Pérez-Rambla *et al.*, 2017). Menurut

\*Kontributor Utama

Globocan (*Global Cancer Observatory*) (2012), karsinoma prostat merupakan salah satu karsinoma dengan tingkat prevalensi tertinggi pada pria di dunia, dengan insidensi urutan kedua di dunia. Lebih kurang 1,1 juta pria di seluruh dunia didiagnosis menderita karsinoma prostat dan terdapat 307 ribu kasus kematian pada tahun 2012. Prevalensi karsinoma prostat di Indonesia tahun 2013 adalah sebesar 0,2% atau diperkirakan sebanyak 25.012 penderita. Provinsi yang memiliki prevalensi karsinoma prostat tertinggi adalah D.I. Yogyakarta, Bali, Sulawesi Utara, dan Sulawesi Selatan yaitu sebesar 0,5%, sedangkan berdasarkan estimasi jumlah penderita penyakit karsinoma prostat terbanyak berada pada Provinsi Jawa Timur dan Provinsi Jawa Tengah (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

Kesulitan dalam diagnosis gejala karsinoma prostat dan BPH menyebabkan penanganan yang terlambat. Hal ini menjadi indikasi dari tingginya angka mortalitas pasien karsinoma prostat. Menurut Dijkstra (2014) diagnosis yang umum dilakukan pemeriksaan colok dubur, uji *ultrasound transrektal* (TRUS), biopsi dan tes PSA (*prostate-specific antigen*) yang bersifat invasif atau melukai bagi pasien sehingga dibutuhkan metode baru untuk mendeteksi karsinoma prostat yang tidak bersifat melukai (untuk penanganan karsinoma prostat biasanya dengan *Transurethral Resection Of Prostate* (TURP), SOB, kemoterapi dan radioterapi (Bunting, 2002; Ilic, 2013; Heijnsdijk, 2015) namun memiliki banyak kekurangan, disamping biaya yang mahal, memiliki tingkat kekambuhan yang tinggi (Schalken, 2014), serta bersifat invasif atau melukai bagi pasien sehingga dibutuhkan metode baru untuk mendeteksi karsinoma prostat yang tidak bersifat melukai (non invasif) pada pasien, salah satunya dengan menggunakan urin.

Urin merupakan cairan sisa yang diekskresikan oleh ginjal yang kemudian akan dikeluarkan dari dalam tubuh melalui proses urinasi, urin mengandung eksosom (Wu *et al.*, 2017). Eksosom adalah vesikel yang disekresikan yang mewakili asal jaringan tersebut dan berfungsi untuk komunikasi antar sel. Eksosom dalam urin membawa informasi genetik seperti DNA, RNA, mRNA, *microRNA*, siRNA dan lain-lain, sehingga dapat menjadi substrat

non-invasif sebagai biomarker (Hessels dan Schalken, 2013). *icrorna* adalah untai tunggal RNA yang memiliki molekul pendek noncoding (Cochetti *et al.*, 2020). *MicroRNA* potensial sebagai biomarker untuk mengetahui mekanisme pasca transkripsi tertentu secara spesifik, sensitif, dan non invasif. Hal ini karena miRNA terdapat pada sel dan cairan tubuh dalam keadaan stabil (Ajit, 2012; Burchard *et al.*, 2009). Beberapa gen *oncomir* pada kejadian karsinoma prostat dan BPH diketahui menjadi target *Hsa-miR-22-3p*, salah satunya adalah *ATP Citrate Lyase* (ACLY) (Xin *et al.*, 2016). Enzim ACLY berperan dalam sintesis lipid *de novo* yang berperan penting kejadian karsinoma. Pada penderita karsinoma prostat terjadi penurunan ekspresi dari *Hsa-miR-22-3p* yang mengakibatkan kenaikan fungsi pada ACLY menyebabkan produksi androgen berlebih yang mengakibatkan akumulasi Androgen Reseptor (AR), sehingga kemampuan sel untuk berproliferasi, differensiasi meningkat dan kemampuan sel berapoptosis berkurang.

*Hsa-miR-22-3p* terletak pada kromosom 17 dengan urutan 53 sampai 74 dan tersusun atas 22 nukleotida. *Hsa-miR-22-3p* berperan penting pada banyak kasus karsinoma sebagai *tumor suppressor* seperti karsinoma servik, paru-paru, tulang, dan karsinoma prostat (Zhang *et al.*, 2015). Sebagai gen *tumor suppressor* miR-22 memiliki peran untuk menekan ataupun menghambat ekspresi dari *oncomir* seperti AKT1, PTEN, PPP1K, BMP7, PPARA, ESR1, HDAC4 dan lain-lain (Mirtarbase, 2017). Penelitian yang telah dilakukan terkait *Hsa-miR-22-3p* pada karsinoma prostat membuktikan terjadi penurunan level ekspresi dibandingkan dengan kontrol sehat. Penelitian yang dilakukan oleh Szczyrba (2010) melakukan profiling miRNA menggunakan jaringan karsinoma prostat dan jaringan prostat sehat didapatkan 33 miRNA salah satunya *Hsa-miR-22-3p* yang mengalami penurunan ekspresi pada jaringan karsinoma prostat menggunakan metode *deep sequencing* dan *real-time quantitative* RT-PCR (qRT-PCR). Penelitian Pasqualini (2015) melihat peran miR-22 dan miR-29a pada reseptor androgen karsinoma prostat dengan target LAMC1 dan MCL1, sampel yang digunakan berupa *cell line* LNCaP, DuCaP, hasilnya didapatkan miR-22 merupakan *tumor suppressor* pada reseptor androgen menggunakan me-

tode *Chromatin immunoprecipitation coupled with deep-sequencing* (ChIP-seq). Dengan demikian penelitian ini memiliki arti penting untuk perkembangan metode diagnosis dini penyakit karsinoma prostat yang bersifat non invasif menggunakan biomarker *Hsa-miR-22-3p*.

## BAHAN DAN CARA KERJA

### Bahan

Sampel urin pasien karsinoma prostat dan BPH yang disimpan dalam bentuk supernatan dikoleksi dari RSUP. Dr. Sardjito dan RSUP. dr. Soeradji Tirtonegoro. Kit isolasi eksosom, *miRCURY Eksosom Isolation Kit-Cells, Urine and CSF*, 12-80 rxnx (Exiqon). Kit isolasi RNA, *miRCURY RNA Isolation Kit-Cell and Plant*, (Exiqon). Kit isolasi cDNA, *Universal cDNA Synthesis kit II*, 8-64 rxnx (Exiqon). Meliputi *5x reaction buffer, nuclease free water, enzyme mix dan spike in* (sp6). *ExiLent SYBR Green master mix*, 2.5 mL, 500rxnx. (Exiqon), untuk deteksi ekspresi miRNA. *miRCURY LNA Universal RT microRNA PCR primer set: Hsa-miR-22-3p* dengan sekuen 5' - AAGCUGCCAGUUGAAGAACUGU-3' sebagai primer target. *miRCURY LNA Universal RT microRNA PCR primer set: Hsa-miR-191-5p* sebagai *reference gene*.

### Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik cross sectional (Dahlan, 2010). Kontrol internal *Hsa-miR-22-3p* yang digunakan yaitu *Hsa-miR-191-5p* (Egidi *et al.*, 2015). Kontrol internal berasal dari *house keeping gene* sehingga sangat direkomendasikan dengan tujuan untuk memvalidasi tiap eksperimen bahwa setiap gen yang terlihat tidak dipengaruhi oleh perlakuan pada eksperimen (Livak dan Schmittgen, 2001). Persetujuan etik penelitian (*Ethical Clearance*) didapat dari komisi etik kedokteran dan penelitian kesehatan, Fakultas Kedokteran UGM – RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

### Koleksi dan penanganan sampel

Sampel urin yang digunakan berasal dari pasien karsinoma prostat dan BPH yang telah di diagnosis secara klinikpatologi dan histopatologi. Sampel yang

digunakan berdasarkan kriteria pasien berjenis kelamin laki-laki, usia  $\geq 50-90$  tahun. Jumlah sampel urin 20 orang. Sepuluh pasien penderita positif BPH yang telah dilakukan pemeriksaan Patologi Anatomi (PA) berupa nilai PSA dan hasil *Transurethral Resection Of Prostate* (TURP) serta 10 pasien sehat. Sepuluh pasien sehat sebagai kontrol yang disimpan disuhu  $-80^{\circ}\text{C}$ . Pengkoleksian sampel berupa urin yang didapat dari RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta dan RSUP. dr. Soeradji Tirtonegoro di sentrifugasi 10.000xg selama 5 menit, supernatannya disimpan di freezer  $-80^{\circ}\text{C}$  di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada sebelum dilakukan pemeriksaan.

Pelaksanaan secara eksperimental di Laboratorium Biologi Molekuler meliputi isolasi eksosom, isolasi RNA, sintesis cDNA, lalu pemeriksaan ekspresi *Hsa-miR-22-3p* dengan metode qRT-PCR di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Analisis hasil ekspresi *Hsa-miR-22-3p* menggunakan software CFX manager 96, GenEX, dan metode Livak untuk analisa kuantitatif ekspresi. Analisis data dilakukan dengan *Independent Sample T-test* pada signifikansi 95%. Sampel dikoleksi dari RSUP. Dr. Sardjito dan RSUP. dr. Soeradji Tirtonegoro.

### Analisis hasil ekspresi *Hsa-miR-22-3p*

Analisis hasil ekspresi *Hsa-miR-22-3p* menggunakan Biorad CFX Manager Software untuk mengetahui nilai *Quantification cycle (Cq)*, *quantification curve*, *melting curve*, dari hasil qPCR.

### Pengujian ekspresi *Hsa-miR-22-3p* dengan Real-Time qPCR

Pada qPCR menggunakan kit ExiLent SYBR Green Master Mix 2,5 mL (Exiqon), primer target microRNA dan cDNA hasil sintesis. Sampel cDNA dikeluarkan dari lemari pendingin  $-20^{\circ}\text{C}$  dan diletakkan pada *tube cooler*. Setelah mencair secara perlahan kemudian divortex lalu di *spindown*. Selanjutnya cDNA diencerkan dengan *nuclease-free water*. Larutan tersebut kemudian dihomogenisasi dan diletakkan di *tube cooler*. PCR Master mix dan PCR Primer mix (primer microRNA miR-22) dihomogenisasi. Dibuat qPCR Mix, kemudian dimasukkan ke dalam *tube strip*. Sebanyak 4  $\mu\text{L}$

cDNA diambil dan dimasukkan ke dalam *tube strip* dan dihomogenisasi dengan cara resuspensi cDNA menggunakan mikropipet pada qPCR Mix. Program pada CFX 96 Real-Time System C1000 Thermal Cycle diatur dan selanjutnya dilakukan proses *running*.

#### Analisis normalitas data

Uji normalisasi dilakukan untuk mengetahui apakah data *Hsa-miR-22-3p* pada kelompok BPH dan kontrol sehat terdistribusi secara normal atau tidak normal menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Uji normalitas dilakukan dengan ketentuan: jika signifikansi  $p > 0,05$  maka data terdistribusi normal dan jika signifikansi  $p < 0,05$  maka data tidak terdistribusi normal.

#### Analisis signifikansi perbedaan data

Uji *Independent T-test* digunakan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan antara sampel BPH dan kontrol sehat. Sampel BPH dan kontrol sehat dikatakan berbeda signifikan jika nilai  $p < 0,05$  dan dikatakan tidak berbeda signifikan jika nilai  $p > 0,05$ .

#### Analisis Kuantitatif Hasil Real-Time qPCR dengan Metode LIVAK

Perbedaan ekspresi *Hsa-miR-22-3p* pada urin pasien BPH dibandingkan dengan tingkat ekspresi *reference gene (Hsa-miR-191-5p)* dengan menggunakan rumus Livak (Livak dan Schmittgen, 2001):

$$\Delta C_{T(\text{Calibrator})} = C_{T(\text{Target, Calibrator})} - C_{T(\text{Ref, Calibrator})}$$

$$\text{Kelipatan perubahan ekspresi} = 2^{-\Delta (C_{t, \text{Treated}} - C_{t, \text{Untreated}})}$$

$$= 2^{-\Delta \Delta C_{t}}$$

#### HASIL

##### Nilai qPCR dan Perbandingan Nilai Cq Sampel BPH dan Kontrol Sehat

Perhitungan rerata dari nilai Cq sampel eksosom urin BPH dan kontrol sehat didapatkan hasil nilai rata-rata Cq sampel BPH sebesar 37,53 sedangkan pada kontrol sehat sebesar 31,63, selanjutnya hasil rerata tiap kelompok dibandingkan, nilai rerata Cq pada kelompok sampel BPH lebih besar dibandingkan pada kelompok sampel kontrol sehat.

**Tabel 1.** Tabel karakteristik sampel eksosom urin BPH (*Table of characteristics BPH urinary exosome sample*)

Variabel	Klasifikasi	Frekuensi	Presentase
Usia	50-59 tahun	-	-
	60-69 tahun	6	60 %
	70-79 tahun	2	20 %
	80-89 tahun	2	20 %

**Tabel 2.** Tabel karakteristik sampel eksosom urin kontrol sehat (*Table of characteristics normal urinary exosome sample*)

Variabel	Klasifikasi	Frekuensi	Presentase
Usia	50-59 tahun	8	80 %
	60-69 tahun	2	20%
	70-79 tahun	-	-
	80-89 tahun	-	-



**Tabel 3.** Hasil perhitungan rerata nilai Cq sampel eksosom urin BPH dan kontrol sehat (*Calculation Result of the mean Cq value BPH urine exosome samples and Normal controls*)

Individu sehat		BPH	
Sampel	Nilai Cq	Sampel	Nilai Cq
N1	32,39	B1	36,8
N2	30,74	B2	39,87
N3	31,53	B3	36,11
N4	29,1	B5	N/A
N5	32,92	B6	N/A
N6	29,09	B9	39,34
N7	31,03	B10	N/A
N8	30,71	B11	38,21
N9	32,78	B12	34,9
N13	36,02	B14	N/A
<b>Rerata</b>	<b>31,63</b>		<b>37,53</b>

Uji *Shapiro-Wilk* dilakukan untuk mengetahui apakah data *Hsa-miR-22-3p* pada kelompok BPH dan kontrol sehat terdistribusi secara normal atau tidak normal. Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa data Cq miR-22 pada kelompok BPH dan kontrol sehat terdistribusi normal karena memiliki nilai signifikansi  $p > 0,05$ . Selanjutnya, hasil uji *Independent t-test* menunjukkan signifikansi (*2-tailed*)  $p = 0,001$  atau  $p < 0,05$  yang berarti bahwa kedua sampel memiliki perbedaan signifikan.

#### Pengujian ekspresi *Hsa-miR-22-3p*

Analisis kuantitatif dilakukan dengan qPCR. Hasil perhitungan *fold change*, terjadi Secara rerata, ekspresi miR-22 mengalami penurunan sebesar 29,54 kali jika dibandingkan dengan kontrol sehat. Hal ini menunjukkan terjadi penurunan ekspresi miR-22 (*down regulated*) pada sampel BPH.

#### PEMBAHASAN

##### Analisis perbandingan nilai Cq pada sampel eksosom urin BPH dan kontrol sehat

Nilai rerata Cq pada kelompok sampel BPH lebih besar dibandingkan pada kelompok sampel

kontrol sehat. Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi *Hsa-miR-22-3p* pada sampel eksosom urin penderita BPH lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat karena semakin tinggi dari nilai Cq maka semakin sedikit *copy number* suatu target gen yang teramplifikasi. Hal ini sesuai dengan teori bahwa *Hsa-miR-22-3p* mengalami penurunan ekspresi pada kejadian BPH. Hal ini sesuai dengan teori bahwa *Hsa-miR-22-3p* sebagai *tumor suppressor*, sehingga pada sampel eksosom urin pasien BPH konsentrasinya lebih rendah dibandingkan pada kontrol sehat (Xin *et al.*, 2016).

Pada sampel BPH (Tabel 3), terdapat empat sampel yang tidak muncul nilai Cq (B5, B6, B10, dan B14). Hal ini dapat diakibatkan oleh beberapa faktor seperti konsentrasi gen target, kualitas *template* yang digunakan, keterbatasan qPCR dan kondisi primer target (Cankar *et al.*, 2006). Konsentrasi gen target sangat mempengaruhi hasil dari qPCR, konsentrasi gen target yang terlalu rendah membutuhkan siklus yang lebih tinggi untuk dapat di kuantifikasi oleh qPCR. Selain itu kualitas sampel serta preparasi sampel juga mempengaruhi hasil dari qRT-PCR, sampel yang terlalu lama

**Tabel 4.** Hasil uji normalitas Cq miR-22 pada kelompok BPH dan kontrol sehat (*Normality Test Results of the Cq miR-22 in BPH group and Normal controls*)

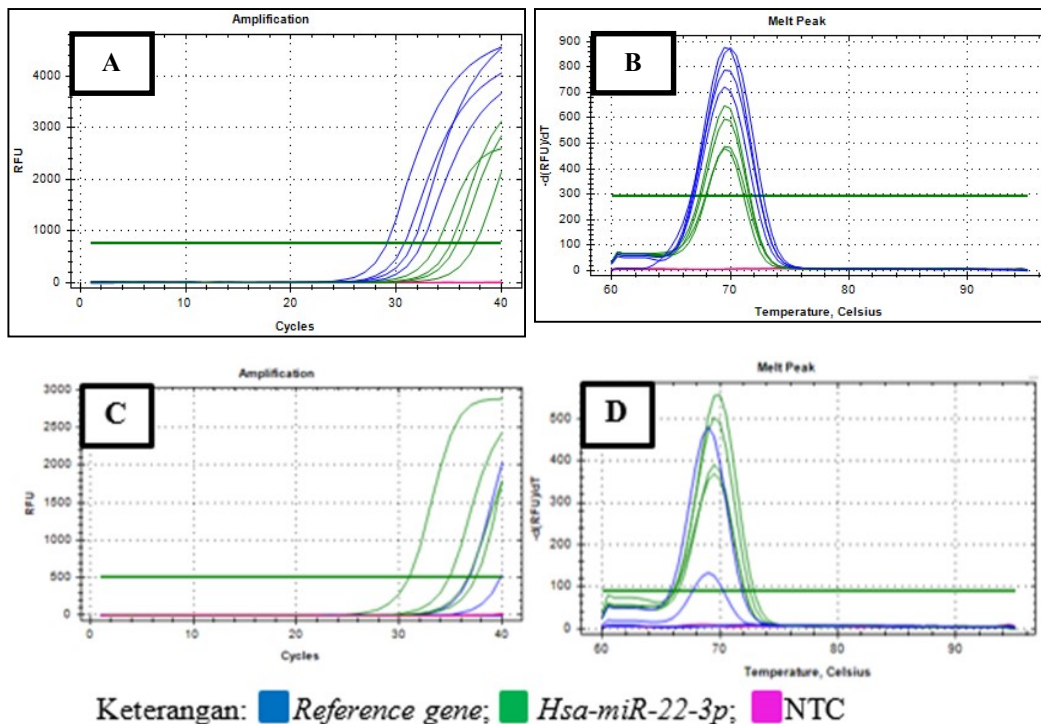
MicroRNA	Shapiro-Wilk P Value*
miR-22 BPH	0,383
miR-22 Kontrol sehat	0,791

\*p>0,05 data terdistribusi normal / tidak berbeda signifikan

**Tabel 5.** Hasil uji *independent t-test* pada sampel BPH dan kontrol sehat (*Independent T-Test Results of the Cq miR-22 in BPH group and Normal controls*)

MikroRNA	Rerata ΔCq	P Value*
MiR-22 BPH	-3,33	
MiR-22 Kontrol sehat	1,55	0,001

\*p>0,05 data tidak berbeda signifikan



**Gambar 1.** Hasil qPCR sampel eksosom urin kontrol sehat dan BPH, (A dan C) kurva amplifikasi; (B dan D) kurva *Melt Peak* (*qRT-PCR Results from urine exosomes sample of normal control and BPH, (A & C) amplification curve; (B & D) Melt Peak curve*). No Template Kontrol (NTC).

**Tabel 6.** Ekspresi relatif miR-22 antara BPH dan kontrol sehat. (*miR-22 Relative Expressions between the Benign Prostate Hyperplasia and Normal Control*)

Sampel	$\Delta Cq$ miR-22	$\Delta\Delta Cq$ miR-22	Fold Change ( $2^{-\Delta\Delta Cq}$ ) (-1/FC)
BPH	1,55	4,884	0,034 (-29,54)
Kontrol Sehat	-3,33		

disimpan dapat menurunkan kualitas dari sampel sehingga akan sulit di deteksi, selain itu preparasi sampel yang tidak aseptis dapat membuat kontaminasi dan kerusakan sampel yang akan di periksa sehingga hasil qPCR menjadi *undetectable* (Derveaux *et al.*, 2010). Pada qPCR memiliki keterbatasan yaitu hanya terdapat 40 siklus untuk kuantifikasi, sehingga sampel yang konsentrasinya sangat rendah seperti B5, B6, B10, dan B14 membutuhkan siklus diatas 40 untuk dapat dikuantifikasi, untuk mengukur sampel dengan konsentrasi sangat rendah dapat digunakan instrumen *Next Generation Sequencing* (NGS). Konsentrasi *Hsa-miR-22-3p* yang sangat rendah menyebabkan sedikitnya target yang teramplifikasi pada eksosom urin sampel BPH, sehingga rata-rata nilai Cq pada kelompok eksosom urin BPH lebih rendah dibandingkan dengan kontrol sehat.

**Analisis hasil qRT-PCR sampel eksosom urin kontrol sehat dan BPH**

Pada sampel eksosom urin kontrol sehat (Gambar 1.A), rata-rata sampel mengalami amplifikasi pada kisaran siklus 25-29. Hal ini menunjukkan bahwa *Hsa-miR-22-3p* teramplifikasi pada siklus tersebut, sehingga didapatkan *copy number* miR-22 yang lebih besar dibandingkan pada sampel eksosom BPH. Gambar 1 (B dan D) menunjukkan kurva *melt peak* yang terbentuk dari gen target pada sampel kontrol sehat, terlihat bahwa suhu untuk masing-masing target gen tidak terlampau jauh dan tidak adanya pergeseran sehingga dianggap produk yang dihasilkan merupakan satu jenis target. Hal ini memberikan informasi bahwa *primer microRNA* telah spesifik dengan hanya munculnya satu puncak (*single peak*) yang berarti hanya dihasilkan satu amplicon. Ketiadaan pergeseran kurva *melt peak* pada amplifikasi gen target menunjukkan bahwa produk

yang dihasilkan adalah sama (*single product*). *No Template Control* (NTC) pada sampel kontrol sehat tidak menunjukkan adanya kurva amplifikasi yang berarti tidak adanya kontaminasi dan primer dimer yang pada sampel kontrol sehat. *NTC* digunakan sebagai monitor untuk melihat ada atau tidaknya kontaminasi dan primer dimer yang terbentuk sehingga dapat menyebabkan *false positive* sehingga diketahui apakah hasil qPCR telah spesifik.

Berdasarkan Gambar 1 (C), pada empat sampel eksosom urin BPH hanya dua sampel yang teramplifikasi pada siklus diatas 30, hal ini menunjukkan bahwa pada sampel BPH sangat sedikit konsentrasi *Hsa-miR-22-3p*. Dua sampel yang tidak muncul kemungkinan membutuhkan lebih dari 40 siklus untuk dapat teramplifikasi karna konsentrasi miR-22 didalamnya yang sangat sedikit. qPCR memiliki kekurangan yaitu hanya terdapat 40 siklus untuk mengkuantifikasi gen target, jika lebih dari 40 maka spesifisitas dan sensitifitas qPCR berkurang. Selain itu terdapat beberapa faktor yang berpengaruh terhadap hasil qPCR, seperti kondisi primer, mutasi pada miRNA dan adanya *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP) pada miRNA. Mutasi pada miRNA dapat terjadi pada banyak lokasi seperti mutasi pada DROSHA dapat menyebabkan kegagalan terbentuknya Pre-miRNA sehingga miRNA menjadi tidak fungsional, selain itu metilasi promoter dapat terjadi pada DICER yang berfungsi memotong loop pada Pre-miRNA sehingga miRNA *mature* tidak terbentuk, mutasi pada protein XPO5 menyebabkan *mikroRNA* tidak dapat ditransportasikan ke sitoplasma, sehingga kelimpahan *mikroRNA* menurun. Mutasi pada protein AGO, membuat *mikroRNA* menjadi tidak stabil sehingga mudah terdegradasi dan kelimpahannya menurun (Rakheja *et al.*, 2015).

Penemuan terbaru menunjukkan jika pada miRNA dapat berikatan dengan SNP yang disebut MIRSNP (Detassis *et al.*, 2017). SNP dapat mempengaruhi ekspresi dan fungsi *microRNA* dan dapat hadir dalam urutan *microRNA* atau pada gen targetnya (mRNA) serta pada *premature* miRNA. SNP juga dapat hadir dalam urutan gen yang terlibat dalam biogenesis *microRNA*, sehingga mempengaruhi tingkat ekspresi *microRNA*. Perubahan ini dapat mempengaruhi pola dari *microRNA*, penempelan SNP pada miRNA dapat meningkatkan maupun mengurangi kemampuan afinitas *binding site* pada miRNA. Selain itu penempelan SNP pada *premature* miRNA dapat mempengaruhi struktur dan jumlah *mature* miRNA yang terbentuk.

Uji normalitas menunjukkan data Cq miR-22 pada kelompok BPH dan kontrol sehat terdistribusi normal karena memiliki nilai signifikansi  $p > 0,05$  (Tabel 4). Setelah diketahui data Cq miR-22 pada kelompok BPH dan kontrol sehat terdistribusi normal.

*Independent t-test* (Tabel 5) menunjukkan signifikansi (*2-tailed*)  $p = 0,001$  atau  $p < 0,05$  yang berarti bahwa kedua sampel memiliki perbedaan signifikan. Sehingga *Hsa-miR-22-3p* dapat digunakan sebagai biomarker pada BPH.

#### **Analisis perbandingan nilai *Fold Change* (FC) sampel eksosom urin pasien BPH.**

Secara rerata, ekspresi miR-22 mengalami penurunan sebesar 29,54 kali jika dibandingkan dengan kontrol sehat. Hal ini menunjukkan terjadi penurunan ekspresi miR-22 (*down regulated*) pada sampel BPH. Hal ini sesuai dengan teori bahwa *Hsa-miR-22-3p* bertindak sebagai *tumor suppressor* pada kejadian karsinoma prostat dan BPH. Hal ini sesuai dengan penelitian Pasqualini *et al.* (2015) yang melihat peran miR-22 dan miR-29a pada reseptor androgen karsinoma prostat dengan target LAMC1 dan MCL1, sampel yang digunakan berupa *cell line* LNCaP, DuCaP. Hasilnya didapatkan miR-22 merupakan *tumor suppressor* pada reseptor androgen menggunakan metode *Chromatin immunoprecipitation coupled with deep-sequencing* (ChIP-seq). Hasil sekuensing yang dilakukan oleh Szczyrba *et al.* (2010) dengan 33

miRNA pada kanker prostat didapatkan bahwa miR-22 mengalami penurunan ekspresi dengan nilai FC -2,82.

Menurut Wang *et al.* (2017) miR-22 menghambat proliferasi tumor, invasi, dan metastasis dengan mempercepat penuaan sel, menghambat metabolisme energi dan angiogenesis. Pada perkembangan tumor, termasuk proliferasi, invasi dan metastasis, miR-22 dapat mengganggu proses pertumbuhan tumor dan pasokan energi sel tumor. Hasil penelitian Kumar dan Lupold (2016) pada sampel jaringan kanker prostat didapatkan bahwa ekspresi miR-22 mengalami penurunan ekspresi.

Berdasarkan hasil *in silico*, didapatkan bahwa miR-22 mentarget beberapa macam ge PTEN, AKT1 dan ACLY. *Hsa-miR-22-3p* berfungsi sebagai *tumor suppressor* yang menghambat ekspresi ACLY pada jalur *de novo* sintesis lipid pada karsinoma prostat dan BPH sehingga pasokan energi pada sel tumor berkurang yang menyebabkan penurunan proliferasi tersebut (Xin *et al.*, 2016). Pada karsinoma prostat dan BPH terjadi penurunan ekspresi dari miR-22 sehingga ACLY mengalami kenaikan ekspresi yang menghasilkan pasokan energi sel tumor, sehingga mengakibatkan perkembangan tumor, termasuk proliferasi, invasi, dan metastasis pada sel karsinoma prostat dan BPH (His *et al.*, kenaikan ekspresi ACLY yang bertindak sebagai *oncomir* dengan dengan mentarget asam sitrat, sehingga terjadinya peningkatan yang signifikan pada asam sitrat. Asam sitrat dapat diubah menjadi kolesterol melalui jalur mevalonate sehingga membentuk kolesterol. Kolesterol merupakan prekursor utama pada androgen. Kadar androgen yang tinggi berkorelasi dengan tingginya kadar testosterone. Testosteron yang berikatan pada enzim *5 $\alpha$  reductase* akan membentuk *Dehidrotosteron* (DHT), kemudian DHT ini akan berikatan dengan reseptor androgen yang membuat perubahan pada konformasi dari regulasi transkripsi gen sel prostat sehingga proses proliferasi, diferensiasi sel meningkat menyebabkan karsinoma prostat dan BPH melalui jalur yang tidak bergantung dengan androgen (Suburu dan Chen, 2012). Selain itu asam sitrat dapat diubah menjadi asam lemak melalui siklus

malonyl CoA yang dapat menginduksi gen HER-2 sebagai oncomir, sehingga mengaktifasi jalur PI3K/Akt dan mTOR yang berperan pada progresi siklus sel, pertumbuhan tumor dan penghambatan apoptosis, sehingga menyebabkan karsinoma prostat dan BPH melalui jalur androgen *independent* (Zaidi *et al.*, 2012).

## KESIMPULAN

Terdapat penurunan tingkat ekspresi *Hsa-miR-22-3p* pada sampel eksosom urin pasien BPH yaitu sebesar 29,54 kali lebih rendah dibandingkan kontrol sehat. *Hsa-miR-22-3p* berpotensi sebagai kandidat biomarker non invasif pada *Benign Prostate Hyperplasia* berdasarkan hasil uji *Independent T-test* ( $p = 0,001$ ). Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui interaksi dan mekanisme *Hsa-miR-22-3p* dengan target mRNA dan protein pada sampel BPH. Perlu dilakukannya optimasi *reference gene Hsa-miR*-dilakukannya penelitian lebih lanjut tentang perbandingan konsentrasi RNA menggunakan eksosom sampel berbagai jenis urin seperti urin pagi hari, urin sesaat, dan urin tampung serta perlu dilakukan sekuensing untuk mengetahui adanya mutasi pada *Hsa-miR-22-3p* pada sampel eksosom urin BPH.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan (FK-KMK) Universitas Gadjah Mada melalui program Hibah Damas KPTU yang telah mendanai penelitian ini, segenap civitas akademika Program Studi Bioteknologi UGM, dan semua pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

Ajit, S.K., 2012. Circulating microRNAs as biomarkers, therapeutic targets, and signaling molecules. *Sensors*, 12(3), pp. 3359–3369.

Bunting, P.S., 2002. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen: Beware the biases. *Clinica Chimica Acta*, 315(1–2), pp. 71–97.

Burchard, J., Jackson, A.L., Malkov, V., Needham, R.H.V., Tan, Y., Bartz, S.R., Dai, H., Sachs, A.B. and Linsley, P.S., 2009. MicroRNA-like off-target transcript regulation by siRNAs is species specific. *Rna*, 15(2), pp. 308–315.

Cankar, K., Stebih, D., Dreo, T., Žel, J. and Gruden, K., 2006. Critical points of DNA quantification by real-time PCR - Effects of DNA extraction method and sample matrix on quantification of genetically modified organisms. *BMC Biotechnology*, 6, pp. 1–15.

Cochetti, G., Rossi de Vermandois, J.A., Maulà, V., Giulietti, M., Cecati, M., Del Zingaro, M., Cagnani, R., Suvieri, C., Paladini, A. and Mearini, E., 2020. Role of miRNAs in prostate cancer: Do we really know everything? *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 38(7), pp. 623–635.

Dahlan, M.S., 2010. *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, Edisi 3*. Salemba Medika: Jakarta.

Derveaux, S., Vandesompele, J. and Hellemans, J., 2010. How to do successful gene expression analysis using real-time PCR. *Methods*, 50(4), pp. 227–230.

Detassis, S., Grasso, M., Del Vescovo, V. and Denti, M.A., 2017. microRNAs make the call in cancer personalized medicine. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 5(SEP), pp. 1–20.

Egidi, M.G., Cochetti, G., Guelfi, G., Zampini, D., Diverio, S., Poli, G. and Mearini, E., 2015. Stability assessment of candidate reference genes in urine sediment of prostate cancer patients for miRNA applications. *Disease Markers*, 2015.

Foster, H.E., Barry, M.J., Dahm, P., Gandhi, M.C., Kaplan, S.A., Kohler, T.S., Lerner, L.B., Lightner, D.J., Parsons, J.K., Roehrborn, C.G., Welliver, C., Wilt, T.J. and MeVary, K. T., 2018. Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline. *Journal of Urology*, 200(3), pp. 612–619.

Globocan-IARC. 2012. International Agency for Research on Cancer

Heijnsdijk, E.A., de Carvalho, T.M., Auvinen, A., Zappa, M., Nelen, V., Kwiatkowski, M., et al. 2015. Cost-effectiveness of prostate cancer screening: A simulation study based on ERSPC data. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(1), pp. 366.

Hessels, D. and Schalken, J.A., 2013. Urinary biomarkers for prostate cancer: A review. *Asian Journal of Andrology*, 15(3), pp. 333–339.

His, M., Zelek, L., Deschasaux, M., Pouchieu, C., Kesse-Guyot, E., Hercberg, S., Galan, P., Latino-Martel, P., Blacher, J. and Touvier, M., 2014. Prospective associations between serum biomarkers of lipid metabolism and overall, breast and prostate cancer risk. *European Journal of Epidemiology*, 29(2), pp. 119–132.

Ilic, D., Neuberger, M. M., Djulbegovic, M. and Dahm, P., 2013. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*.

Kemenkes RI. 2015. Situasi Penyakit kanker. semester 1

Kumar, B. and Lupold, S., 2016. MicroRNA expression and function in prostate cancer: A review of current knowledge and opportunities for discovery. *Asian Journal of Andrology*, 18(4), pp. 559–567.

- Livak, K.J. and Schmittgen, 2001. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative pcr and the 2<sup>-ΔΔct</sup> method. *Methods*, 25, pp. 402–408.
- Mirtarbase. 2017. Kode dan Sekuen miR-22-3p pada manusia
- Pasqualini, L., Bu, H., Puhr, M., Narisu, N., Rainer, J., Schlick, B., Schäfer, G., Angelova, M., Trajanoski, Z., Börno, S. T., Schweiger, M. R., Fuchsberger, C. and Klocker, H., 2015. miR-22 and miR-29a are members of the androgen receptor cistrome modulating LAMC1 and Mcl-1 in prostate cancer. *Molecular Endocrinology*, 29(7), pp. 1037–1054.
- Pérez-Rambla, C., Puchades-Carrasco, L., García-Flores, M., Rubio-Briones, J., López-Guerrero, J. A. and Pineda-Lucena, A., 2017. Non-invasive urinary metabolomic profiling discriminates prostate cancer from benign prostatic hyperplasia. *Metabolomics*, 13(5), pp. 1–12.
- Rakheja, D., Chen, K.S., Liu, Y., Shukla, A.A., Chang, T., Khokhar, S., Wickiser, J.E., Nitin, J., Malter, J.S., Mendell, J.T. and Amatruda, J.F., 2015. *biogenesis through distinct mechanisms in Wilms tumors. 1*, pp. 1–22.
- Schalken, J.A., 2014. Clinical use of novel urine and blood based prostate cancer biomarkers: a review. *Clinical Biochemistry*, 47(10–11), pp. 889–896.
- Suburu, J. and Chen, Y.Q., 2012. Lipids and prostate cancer. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 98(1–2), pp. 1–10.
- Szczyrba, J., Löprich, E., Wach, S., Jung, V., Unteregger, G., Barth, S., Grobholz, R., Wieland, W., Stöhr, R., Hartmann, A., Wullich, B. and Grässer, F., 2010. The microRNA profile of prostate carcinoma obtained by deep sequencing. *Molecular Cancer Research*, 8(4), pp. 529–538.
- Wang, J., Li, Y., Ding, M., Zhang, H., Xu, X. and Tang, J., 2017. Molecular mechanisms and clinical applications of MIR-22 in regulating malignant progression in human cancer (Review). *International Journal of Oncology*, 50(2), pp. 345–355.
- Wu, D., Ni, J., Beretov, J., Cozzi, P., Willcox, M., Wasinger, V., Walsh, B., Graham, P. and Li, Y., 2017. Urinary biomarkers in prostate cancer detection and monitoring progression. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 118(August), pp. 15–26.
- Xin, M., Qiao, Z., Li, J., Liu, J., Song, S., Zhao, X., Miao, P., Tang, T., Wang, L., Liu, W., Yang, X., Dai, K. and Huang, G., 2016. MiR-22 inhibits tumor growth and metastasis by targeting ATP citrate lyase: Evidence in osteosarcoma, prostate cancer, cervical cancer and lung cancer. *Oncotarget*, 7(28), pp. 44252–44265.
- Zaidi, N., Swinnen, J.V. and Smans, K. 2012. ATP-citrate lyase: A key player in cancer metabolism. *Cancer Research*, 72(15), pp. 3709–3714.
- Zhang, G.M., Bao, C.Y., Wan, F.N., Cao, D.L., Qin, X.J., Zhang, H.L., Zhu, Y., Dai, B., Shi, G.H. and Ye, D.W., 2015. MicroRNA-302a suppresses tumor cell proliferation by inhibiting AKT in prostate cancer. *PLoS ONE*, 10(4), pp. 1–12.

# Pedoman Penulisan Naskah Berita Biologi

**Berita Biologi** adalah jurnal yang menerbitkan artikel kemajuan penelitian di bidang biologi dan ilmu-ilmu terkait di Indonesia. Berita Biologi memuat karya tulis ilmiah asli berupa makalah hasil penelitian, komunikasi pendek dan tinjauan kembali yang belum pernah diterbitkan atau tidak sedang dikirim ke media lain. Masalah yang diliput harus menampilkan aspek atau informasi baru.

## Tipe naskah

### 1. Makalah lengkap hasil penelitian (*original paper*)

Naskah merupakan hasil penelitian sendiri yang mengangkat topik yang *up to date*. Tidak lebih dari 15 halaman termasuk tabel dan gambar. Pencantuman lampiran seperlunya, namun redaksi berhak mengurangi atau meniadakan lampiran.

### 2. Komunikasi pendek (*short communication*)

Komunikasi pendek merupakan makalah hasil penelitian yang ingin dipublikasikan secara cepat karena hasil termuan yang menarik, spesifik dan atau baru, agar dapat segera diketahui oleh umum. Hasil dan pembahasan dapat digabung.

### 3. Tinjauan kembali (*review*)

Tinjauan kembali merupakan rangkuman tinjauan ilmiah yang sistematis-kritis secara ringkas namun mendalam terhadap topik penelitian tertentu. Hal yang ditinjau meliputi segala sesuatu yang relevan terhadap topik tinjauan yang memberikan gambaran *'state of the art'*, meliputi temuan awal, kemajuan hingga issue terkini, termasuk perdebatan dan kesenjangan yang ada dalam topik yang dibahas. Tinjauan ulang ini harus merangkum minimal 30 artikel.

## Struktur naskah

### 1. Bahasa

Bahasa yang digunakan adalah Bahasa Indonesia atau Inggris yang baik dan benar.

### 2. Judul

Judul diberikan dalam bahasa Indonesia dan Inggris. Judul ditulis dalam huruf tegak kecuali untuk nama ilmiah yang menggunakan bahasa latin, Judul harus singkat, jelas dan mencerminkan isi naskah dengan diikuti oleh nama serta alamat surat menyurat penulis dan alamat email. Nama penulis untuk korespondensi diberi tanda amplop cetak atas (*superscript*). Jika penulis lebih dari satu orang bagi pejabat fungsional penelitian, pengembangan agar menentukan status sebagai kontributor utama melalui penandaan simbol dan keterangan sebagai kontributor utama dicatatkan kaki di halaman pertama artikel.

### 3. Abstrak

Abstrak dibuat dalam dua bahasa, bahasa Indonesia dan Inggris. Abstrak memuat secara singkat tentang latar belakang, tujuan, metode, hasil yang signifikan, kesimpulan dan implikasi hasil penelitian. Abstrak berisi maksimum 200 kata, spasi tunggal. Di bawah abstrak dicantumkan kata kunci yang terdiri atas maksimum enam kata, dimana kata pertama adalah yang terpenting. Abstrak dalam Bahasa Inggris merupakan terjemahan dari Bahasa Indonesia. Editor berhak untuk mengedit abstrak demi alasan kejelasan isi abstrak.

### 4. Pendahuluan

Pendahuluan berisi latar belakang, permasalahan dan tujuan penelitian. Perlu disebutkan juga studi terdahulu yang pernah dilakukan terkait dengan penelitian yang dilakukan.

### 5. Bahan dan cara kerja

Bahan dan cara kerja berisi informasi mengenai metode yang digunakan dalam penelitian. Pada bagian ini boleh dibuat sub-judul yang sesuai dengan tahapan penelitian. Metoda harus dipaparkan dengan jelas sesuai dengan standar topik penelitian dan dapat diulang oleh peneliti lain. Apabila metoda yang digunakan adalah metoda yang sudah baku cukup ditulis sitasinya dan apabila ada modifikasi maka harus dituliskan dengan jelas bagian mana dan hal apa yang dimodifikasi.

### 6. Hasil

Hasil memuat data ataupun informasi utama yang diperoleh berdasarkan metoda yang digunakan. Apabila ingin mengacu pada suatu tabel/grafik/diagram atau gambar, maka hasil yang terdapat pada bagian tersebut dapat diuraikan dengan jelas dengan tidak menggunakan kalimat 'Lihat Tabel 1'. Apabila menggunakan nilai rata-rata maka harus menyertakan pula standar deviasinya.

### 7. Pembahasan

Pembahasan bukan merupakan pengulangan dari hasil. Pembahasan mengungkap alasan didapatkannya hasil dan arti atau makna dari hasil yang didapat tersebut. Bila memungkinkan, hasil penelitian ini dapat dibandingkan dengan studi terdahulu.

### 8. Kesimpulan

Kesimpulan berisi informasi yang menyimpulkan hasil penelitian, sesuai dengan tujuan penelitian, implikasi dari hasil penelitian dan penelitian berikutnya yang bisa dilakukan.

### 9. Ucapan terima kasih

Bagian ini berisi ucapan terima kasih kepada suatu instansi jika penelitian ini didanai atau didukung oleh instansi tersebut, ataupun kepada pihak yang membantu langsung penelitian atau penulisan artikel ini.

### 10. Daftar pustaka

Tidak diperkenankan untuk mensitasi artikel yang tidak melalui proses *peer review*. Apabila harus menyitir dari "laporan" atau "komunikasi personal" dituliskan '*unpublished*' dan tidak perlu ditampilkan di daftar pustaka. Daftar pustaka harus berisi informasi yang *up to date* yang sebagian besar berasal dari *original papers* dan penulisan terbitan berkala ilmiah (nama jurnal) tidak disingkat.

## Format naskah

1. Naskah diketik dengan menggunakan program Microsoft Word, huruf New Times Roman ukuran 12, spasi ganda kecuali Abstrak spasi tunggal. Batas kiri-kanan atas-bawah masing-masing 2,5 cm. Maksimum isi naskah 15 halaman termasuk ilustrasi dan tabel.
2. Penulisan bilangan pecahan dengan koma mengikuti bahasa yang ditulis menggunakan dua angka desimal di belakang koma. Apabila menggunakan Bahasa Indonesia, angka desimal ditulis dengan menggunakan koma (,) dan ditulis dengan menggunakan titik (.) bila menggunakan bahasa Inggris. Contoh: Panjang buku adalah 2,5 cm. Length of the book is 2.5 cm. Penulisan angka 1-9 ditulis dalam kata kecuali bila bilangan satuan ukur, sedangkan angka 10 dan seterusnya ditulis dengan angka. Contoh lima orang siswa, panjang buku 5 cm.
3. Penulisan satuan mengikuti aturan *international system of units*.
4. Nama takson dan kategori taksonomi ditulis dengan merujuk kepada aturan standar yang diakui. Untuk tumbuhan menggunakan *International Code of Botanical Nomenclature* (ICBN), untuk hewan menggunakan *International Code of Zoological Nomenclature* (ICZN), untuk jamur *International Code of Nomenclature for Algae, Fungi and Plant* (ICFAFP), *International Code of Nomenclature of Bacteria* (ICNB), dan untuk organisme yang lain merujuk pada kesepakatan Internasional. Penulisan nama takson lengkap dengan nama author hanya dilakukan pada bagian deskripsi takson, misalnya pada naskah taksonomi. Penulisan nama takson untuk bidang lainnya tidak perlu menggunakan nama author.
5. Tata nama di bidang genetika dan kimia merujuk kepada aturan baku terbaru yang berlaku.

6. Untuk range angka menggunakan en dash (–), contohnya pp.1565–1569, jumlah anakan berkisar 7–8 ekor. Untuk penggabungan kata menggunakan hyphen (-), contohnya: masing-masing.
7. Ilustrasi dapat berupa foto (hitam putih atau berwarna) atau gambar tangan (*line drawing*).
8. Tabel  
Tabel diberi judul yang singkat dan jelas, spasi tunggal dalam bahasa Indonesia dan Inggris, sehingga Tabel dapat berdiri sendiri. Tabel diberi nomor urut sesuai dengan keterangan dalam teks. Keterangan Tabel diletakkan di bawah Tabel. Tabel tidak dibuat tertutup dengan garis vertikal, hanya menggunakan garis horisontal yang memisahkan judul dan batas bawah.
9. Gambar  
Gambar bisa berupa foto, grafik, diagram dan peta. Judul gambar ditulis secara singkat dan jelas, spasi tunggal. Keterangan yang menyertai gambar harus dapat berdiri sendiri, ditulis dalam bahasa Indonesia dan Inggris. Gambar dikirim dalam bentuk .jpeg dengan resolusi minimal 300 dpi, untuk *line drawing* minimal 600dpi.
10. Daftar Pustaka  
Sitasi dalam naskah adalah nama penulis dan tahun. Bila penulis lebih dari satu menggunakan kata 'dan' atau *et al.* Contoh: (Kramer, 1983), (Hamzah dan Yusuf, 1995), (Premachandra *et al.*, 1992). Bila naskah ditulis dalam bahasa Inggris yang menggunakan sitasi 2 orang penulis maka digunakan kata 'and'. Contoh: (Hamzah and Yusuf, 1995). Jika sitasi beruntun maka dimulai dari tahun yang paling tua, jika tahun sama maka dari nama penulis sesuai urutan abjad. Contoh: (Anderson, 2000; Agusta *et al.*, 2005; Danar, 2005). Penulisan daftar pustaka, sebagai berikut:
  - a. **Jurnal**  
Nama jurnal ditulis lengkap.  
Agusta, A., Maehara, S., Ohashi, K., Simanjuntak, P. and Shibuya, H., 2005. Stereoselective oxidation at C-4 of flavans by the endophytic fungus *Diaporthe* sp. isolated from a tea plant. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 53(12), pp.1565–1569.
  - b. **Buku**  
Anderson, R.C. 2000. *Nematode Parasites of Vertebrates, Their Development and Transmission*. 2nd ed. CABI Publishing. New York. pp. 650.
  - c. **Prosiding atau hasil Simposium/Seminar/Lokakarya.**  
Kurata, H., El-Samad, H., Yi, T.M., Khammash, M. and Doyle, J., 2001. Feedback Regulation of the Heat Shock Response in *Escherichia coli*. *Proceedings of the 40th IEEE Conference on Decision and Control*. Orlando, USA. pp. 837–842.
  - d. **Makalah sebagai bagian dari buku**  
Sausan, D., 2014. Keanekaragaman Jamur di Hutan Kabungolor, Tau Lumbis Kabupaten Nunukan, Kalimantan Utara. Dalam: Irham, M. & Dewi, K. eds. *Keanekaragaman Hayati di Beranda Negeri*. pp. 47–58. PT. Eaststar Adhi Citra. Jakarta.
  - e. **Thesis, skripsi dan disertasi**  
Sundari, S., 2012. Soil Respiration and Dissolved Organic Carbon Efflux in Tropical Peatlands. *Dissertation*. Graduate School of Agriculture. Hokkaido University. Sapporo. Japan.
  - f. **Artikel online.**  
Artikel yang diunduh secara online ditulis dengan mengikuti format yang berlaku untuk jurnal, buku ataupun thesis dengan dilengkapi alamat situs dan waktu mengunduh. Tidak diperkenankan untuk mensitasi artikel yang tidak melalui proses peer review misalnya laporan perjalanan maupun artikel dari laman web yang tidak bisa dipertanggung jawabkan kebenarannya seperti wikipedia.  
Himman, L.M., 2002. A Moral Change: Business Ethics After Enron. San Diego University Publication. <http://ethics.sandiego.edu/LMH/oped/Enron/index.asp>. (accessed 27 Januari 2008) bila naskah ditulis dalam bahasa inggris atau (diakses 27 Januari 2008) bila naskah ditulis dalam bahasa indonesia

#### **Formulir persetujuan hak alih terbit dan keaslian naskah**

Setiap penulis yang mengajukan naskahnya ke redaksi Berita Biologi akan diminta untuk menandatangani lembar persetujuan yang berisi hak alih terbit naskah termasuk hak untuk memperbanyak artikel dalam berbagai bentuk kepada penerbit Berita Biologi. Sedangkan penulis tetap berhak untuk menyebarkan edisi cetak dan elektronik untuk kepentingan penelitian dan pendidikan. Formulir itu juga berisi pernyataan keaslian naskah yang menyebutkan bahwa naskah adalah hasil penelitian asli, belum pernah dan tidak sedang diterbitkan di tempat lain serta bebas dari konflik kepentingan.

#### **Penelitian yang melibatkan hewan dan manusia**

Setiap naskah yang penelitiannya melibatkan hewan (terutama mamalia) dan manusia sebagai obyek percobaan/penelitian, wajib menyertakan 'ethical clearance approval' yang dikeluarkan oleh badan atau pihak berwenang.

#### **Lembar ilustrasi sampul**

Gambar ilustrasi yang terdapat di sampul jurnal Berita Biologi berasal dari salah satu naskah yang dipublikasi pada edisi tersebut. Oleh karena itu, setiap naskah yang ada ilustrasinya diharapkan dapat mengirimkan ilustrasi atau foto dengan kualitas gambar yang baik dengan disertai keterangan singkat ilustrasi atau foto dan nama pembuat ilustrasi atau pembuat foto.

#### **Proofs**

Naskah *proofs* akan dikirim ke penulis dan penulis diwajibkan untuk membaca dan memeriksa kembali isi naskah dengan teliti. Naskah proofs harus dikirim kembali ke redaksi dalam waktu tiga hari kerja.

#### **Pengiriman naskah**

Naskah dikirim secara online ke website berita biologi: [http://e-journal.biologi.lipi.go.id/index.php/berita\\_biologi](http://e-journal.biologi.lipi.go.id/index.php/berita_biologi)

#### **Alamat kontak**

Redaksi Jurnal Berita Biologi, Pusat Penelitian Biologi-LIPI  
Cibinong Science Centre, Jl. Raya Bogor Km. 46 Cibinong 16911  
Telp: +61-21-8765067, Fax: +62-21-87907612, 8765063, 8765066,  
Email: [berita.biologi@mail.lipi.go.id](mailto:berita.biologi@mail.lipi.go.id)  
[jurnalberitabiologi@yahoo.co.id](mailto:jurnalberitabiologi@yahoo.co.id) atau  
[jurnalberitabiologi@gmail.com](mailto:jurnalberitabiologi@gmail.com)



# BERITA BIOLOGI

Vol. 20

Isi (Content)

April 2021

P-ISSN 0126-1754

E-ISSN 2337-8751

## TINJAUAN ULANG (Review)

### GLIKOBIOLOGI, GLIKANS DAN GLIKOPROTEIN BESERTA APLIKASINYA DALAM KESEHATAN [Glycobiology, glycans and glycoprotein with its applications in health]

Adi Santoso ..... 1–12

## ARTIKEL

### KEANEKARAGAMAN DAN KOMPOSISI SPESIES MAKROALGA LAUT PADA TIPOLOGI PANTAI YANG BERBEDA DI KAWASAN PESISIR GUNUNGKIDUL D.I. YOGYAKARTA

[Species Diversity and Composition of Marine Macroalgae on Different Coastal Typology in Gunungkidul D.I. Yogyakarta]  
Dwi Sartika, Abdul Razaq Chasani, Ajeng Meidya N, Septi Lutfiatun N, dan Septi Wulan C. .... 13–21

### PENGARUH MINYAK ATSIRI DAUN JERUK PURUT (*Citrus hystrix*) TERHADAP DINDING SEL BAKTERI *Staphylococcus aureus*

[The Effect of Kaffir Lime Leaf Essential Oil (*Citrus hystrix*) in Bacterial Cell Walls *Staphylococcus aureus*]  
Opstarina Saptarini dan Ismi Rahmawati..... 23–29

### COMPOSITION AND QUANTIFICATION OF FATTY ACIDS PRODUCED BY *Xylaria* sp. DAP KRI-5 [Komposisi dan Kuantifikasi Asam Lemak yang Diproduksi oleh Jamur Endofit *Xylaria* sp. DAP KRI-5]

Ahmad Fathoni, Muhammad Ilyas, Praptiwi, Andi Saptaji Kamal, Lukman Hafid, Lina Marlina, Andria Augusta..... 31–41

### PROGRESS IMPLEMENTATION OF TARGET 9 OF GLOBAL STRATEGY FOR PLANT CONSERVATION CONDUCTED BY INDONESIAN BOTANIC GARDEN NETWORK

[Pelaksanaan Kemajuan target 9 Strategy Global untuk Konservasi Tumbuhan yang di Lakukan Jaringan Taman Botani Indonesia]  
Siti Fatimah Hanum..... 43–55

### STUDI POTENSI TANAMAN TEBU IRENG (*Saccharum officinarum* L.) SEBAGAI ANTIOKSIDAN DAN ANTIBAKTERI

[Potential Study of Ireng Cane (*Saccharum officinarum* L.) as Antioxidant, Antidiabetic and Antibacterial]  
I Putu Agus Hendra Wibawa, Putri Sri Andila, I Nyoman Lugrayasa, dan Wawan Sujarwo..... 57–67

### ASPEK BIOLOGIS IKAN EKOR PEDANG (*Xiphophorus hellerii* HECKEL, 1848) DI CATUR DANAU BALI [Biological Aspects of Green Swordtail (*Xiphophorus hellerii* Heckel, 1848) at Catur Danau Bali]

I Nyoman Y. Parawangsa, Prawira A. R. P. Tampubolon dan Nyoman Dati Pertama ..... 69–79

### KAJIAN AWAL POTENSI OPOSUM LAYANG (*Petaurus breviceps*) SEBAGAI RESERVOIR BAKTERI ZONOTIK DAN RESISTENSI ANTIMIKROBA

[Preliminary Study of Potential Sugar Glider (*Petaurus breviceps*) as Reservoir of Zoonotic Bacteria and Antimicrobial Resistance]  
Rifka A. N. Safitri1, Sarsa A. Nisa, Nurul Inayah, Taufiq P. Nugraha, Agung Suprihadil, Sri Pujiyanto, Anang S. Achmadi, Achirul Nditasari, Sugiyono Saputra ..... 81–92

### EKSPRESI *Hsa-miR-22-3p* PADA URIN PASIEN *BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA* (BPH) SEBAGAI BIOMARKER NON INVASIF

[Expression of *Hsa-miR-22-3p* on Urin Patients Benign Prostate Hyperplasia (BPH) as Biomarker Non Invasive]  
Angga Dwi Prasetyo, Santosa Pradana Putra Setya Negara, Richardus Hugo Sertia Putra, Joni Kristanto, R. Danarto, Sofia Mubarika Haryana, Indwiani Astuti..... 93–102

### THE EFFECT OF CHROMIUM STRESS ON MICRO-ANATOMICAL PROFILE OF CHILI (*Capsicum annuum* L.) [Efek Cekaman Kromium Terhadap Profil Mikro-anatomi Cabai (*Capsicum annuum* L.)]

Siti Samiyarsih, Dede Winda Nur Fauziah, Sri Lestari, Nur Fitrianto ..... 103–113

### CHARACTERIZATION OF SUPERNATANT EXTRACT AND VIABILITY OF BACILLUS SUBTILIS KM16 AND PSEUDOMONAS SPP. IN FISH FEED AS BIOCONTROL AGENTS AGAINST AQUACULTURE PATHOGENS [Karakterisasi Ekstrak Supernatan dan Viabilitas *Bacillus subtilis* KM16 dan *Pseudomonas* spp., di Dalam Pakan Ikan Sebagai Agen Biokontrol terhadap Patogen Akuakultur]

Stella Magdalena, Brenda Kristanti, Yogiara..... 115–125

### PEMBARUAN TAKSONOMI, SEBARAN SPESIES DAN KUNCI IDENTIFIKASI NYAMUK DEWASA TRIBE FICALBIINI (DIPTERA: *CULICIDAE*) DI INDONESIA

[An update on taxonomic, species distribution, and identification key for mosquitoes of the tribe Ficalbiini (Diptera: *Culicidae*) in Indonesia]  
Sidiq Setyo Nugroho ..... 127–135

## SHORT COMMUNICATION

### KERAGAMAN LUMUT KERAK PADA TANAMAN TEH (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) DI PERKEBUNAN TEH PT SARANA MANDIRI MUKTI KABUPATEN KEPAHANG PROVINSI BENGKULU

[Diversity of Lichens at Tea Plants (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) at PT. Sarana Mandiri Mukti Tea Plantation of Kepahang Regency Bengkulu Province]  
Rochmah Supriati, Helmiyetti, Dwi Agustian ..... 137–145