

INTISARI

Latar Belakang: Sirosis hati merupakan penyakit yang ditandai dengan terbentuknya jaringan parut di parenkim hati. Pada sirosis hati, terjadi inflamasi, nekrosis hepatosit yang luas dan regenerasi difus nodular. Karsinoma hepatoseluler (KHS) adalah tumor ganas yang berasal dari hepatosit. Sirosis hati dan KHS saling berkaitan erat. Sirosis dapat berkembang menjadi KHS melalui proses hepatokarsinogenesis. Saat ini, metode untuk menilai progresivitas sirosis hati ke KHS masih terbatas. Oleh karena itu, diperlukan pengembangan metode untuk menilai progresivitas sirosis menuju KHS. Salah satu yang berperan dalam proses hepatokarsinogenesis adalah mikroRNA. MikroRNA merupakan molekul kecil yang berperan mengatur fungsi biologis manusia. Molekul ini bersifat stabil dan dapat ditemukan di cairan tubuh. Beberapa mikroRNA yang berperan dalam hepatokarsinogenesis antara lain miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p, serta mRNA targetnya yaitu mRNA ACSL1, mRNA c-Myb, mRNA ADAM17 dan mRNA SMAD4. MiR-34-5p dan miR-150-5p berperan pada fibrosis sedangkan miR-122-5p dan miR-224-5p berperan pada proses karsinogenesis.

Tujuan Penelitian: untuk mengetahui potensi ekspresi miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p, mRNA ACSL1, mRNA c-Myb, mRNA ADAM17 dan mRNA SMAD4 plasma sebagai prediktor progresivitas sirosis hati menjadi KHS.

Metode: Rancangan penelitian ini menggunakan *cross sectional* dengan subjek pasien sirosis hati, KHS dan kontrol sehat. Sirosis hati ditetapkan berdasarkan klinis, laboratoris, USG abdomen dan atau CT abdomen, sedangkan KHS ditetapkan berdasarkan klinis, laboratoris, kadar AFP, histopatologi, USG abdomen dan CT abdomen. MiRNA dan mRNA dari plasma darah diperiksa menggunakan *quantitative real time* PCR dan dihitung ekspresi relatifnya. Data klinis diperoleh dari rekam medis. Data yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan regresi logistik untuk memprediksi progresivitas sirosis hati menjadi KHS.

Hasil: hasil penelitian mendapatkan tiga variabel yang berperan dalam perkembangan sirosis hati menjadi KHS, yaitu ekspresi mRNA ADAM17, miR-150-5p dan mRNA ACSL1 plasma. Probabilitas pasien sirosis hati yang memiliki ekspresi mRNA ADAM $\geq 0,830$, miR-150-5p $\geq 0,726$ dan mRNA ACSL1 $< 1,192$ untuk menjadi KHS adalah sebesar 90,88%. Gabungan ekspresi mRNA ADAM17, miR-150-5p dan mRNA ACSL1 plasma memiliki kemampuan sedang untuk memprediksi sirosis hati menjadi KHS, dengan nilai area *under the curve* (AUC) sebesar 75,86%,

Kesimpulan: model gabungan ekspresi mRNA ADAM17, miR-150-5p dan mRNA ACSL1 plasma dapat digunakan untuk memprediksi perkembangan sirosis hati ke KHS.

Kata kunci: ekspresi miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p, mRNA ACSL1, mRNA c-Myb, mRNA ADAM17, mRNA SMAD4 plasma, prediktor progresivitas, sirosis hati, KHS.

ABSTRACT

Background: Liver cirrhosis is a disease characterized by scar tissue formation in the liver parenchyma. In cirrhosis of the liver, there is inflammation, extensive hepatocyte necrosis, and diffuse nodular regeneration. Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignant tumor originating from hepatocytes. Liver cirrhosis and HCC are closely related. Cirrhosis can develop into HCC through the process of hepatocarcinogenesis. Currently, methods to assess the progression of liver cirrhosis to HCC are still limited. Therefore, it is necessary to develop a method to assess the progression of cirrhosis to HCC. One that plays a role in the process of hepatocarcinogenesis is microRNA. MicroRNA is a small molecule that plays a role in regulating human biological functions. This molecule is stable and can be found in body fluids. Several microRNAs that play a role in hepatocarcinogenesis include miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p, and their target mRNAs are ACSL1, c-Myb, ADAM17, and SMAD4. MiR-34-5p and miR-150-5p play a role in the fibrosis mechanism, while miR-122-5p and miR-224-5p play a role in the carcinogenesis process.

Objectives: To determine the potential expression of miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p, ACSL1, c-Myb, ADAM17, and SMAD4 mRNA plasma as predictors of progression of liver cirrhosis become HCC.

Methods: The design of this study was cross-sectional, with patients with liver cirrhosis, HCC, and healthy controls as the subject. Liver cirrhosis was determined based on clinical, laboratory, abdominal ultrasound, and or abdominal CT, while HCC was determined based on clinical, laboratory, AFP levels, histopathology, abdominal ultrasound, and abdominal CT. MicroRNA and mRNA from blood plasma were examined using quantitative real-time PCR, and their relative expression was calculated—clinical data obtained from medical records. The data obtained were then analyzed using logistic regression to predict the progression of liver cirrhosis to HCC.

Results: The results showed that three variables played a role in developing liver cirrhosis into HCC, the expression of ADAM17 mRNA, miR-150-5p, and ACSL1 mRNA plasma. The probability of liver cirrhosis patients having ADAM mRNA expression ≥ 0.830 , miR-150-5p ≥ 0.726 , and ACSL1 mRNA < 1.192 to become HCC is 90.88%. The combined expression of ADAM17 mRNA, miR-150-5p, and ACSL1 mRNA plasma had a moderate ability to predict liver cirrhosis into HCC, with an area under the curve (AUC) value of 75.86%.

Conclusion: The combined model of ADAM17 mRNA, miR-150-5p, and ACSL1 mRNA plasma expression can be used to predict the progression of liver cirrhosis to HCC.

Keywords: expression of miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p, ACSL1 mRNA, c-Myb mRNA, ADAM17 mRNA, SMAD4 mRNA plasma, predictor of progression, liver cirrhosis, HCC.