

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>SURAT PERNYATAAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xv</b>
<b>PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI .....</b>	<b>xx</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>xxi</b>
<b>INTISARI .....</b>	<b>xxiv</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xxv</b>
<b>BAB I. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah .....	7
C. Tujuan Penelitian.....	8
1. Tujuan Umum.....	8
2. Tujuan Khusus.....	8
D. Manfaat Penelitian.....	9
1. Manfaat Keilmuan .....	9
2. Manfaat Praktis.....	10
E. Keaslian dan Kebaruan Penelitian.....	10
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>13</b>
A. Tinjauan Pustaka .....	13
1. Sirosis hati .....	13
2. Karsinoma hepatoseluler (KHS).....	22
a. Virus hepatitis B (HBV).....	23
b. Etiologi lainnya .....	27
i. Virus hepatitis C (HCV).....	27

ii. Alkohol.....	31
iii. <i>Non-alcoholic fatty liver disease</i> (NAFLD) dan sindrom metabolik.....	35
iv. Sirosis hati .....	37
3. Perkembangan sirosis hati menjadi KHS .....	39
a. Hubungan fibrosis hati dan KHS.....	39
b. Mekanisme sirosis hati menjadi KHS .....	42
4. MikroRNA dan <i>circulating microRNA</i> .....	50
5. MikroRNA-34a-5p dan mRNA ACSL1 .....	54
6. MikroRNA-150-5p dan mRNA c-Myb .....	58
7. MikroRNA-122-5p dan mRNA ADAM17 .....	62
8. MikroRNA 224-5p dan mRNA SMAD4 .....	65
B. Landasan Teori .....	68
C. Kerangka Teori .....	70
D. Kerangka Konsep .....	71
E. Hipotesis .....	71
<b>BAB III. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>73</b>
A. Rancangan Penelitian .....	73
B. Tempat dan Waktu Penelitian .....	73
C. Subjek Penelitian .....	73
D. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	74
1. Kriteria inklusi.....	74
2. Kriteria eksklusi.....	74
E. Besar Sampel .....	74
F. Cara Pengambilan Sampel.....	75
G. Variabel Penelitian .....	75
H. Definisi Operasional Penelitian .....	76
I. Alat Bahan dan Cara Kerja Penelitian.....	79
1. Alat dan Bahan .....	79
a. Alat .....	79
b. Bahan.....	80
2. Cara Kerja.....	82

a. Pengambilan sampel darah .....	82
b. Isolasi plasma .....	82
c. Isolasi RNA dari plasma.....	82
d. Sintesis cDNA .....	83
e. <i>Quantitative Real Time PCR</i> (qRT-PCR) untuk mikroRNA .....	84
f. <i>Quantitative Real Time PCR</i> (qRT-PCR) untuk mRNA.....	84
g. Kriteria klinis.....	85
J. Alur Penelitian.....	86
K. Analisis Data .....	86
L. Etika Penelitian.....	89
<b>Bab IV. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>90</b>
A. Hasil.....	90
1. Karakteristik responden .....	90
2. Kuantifikasi miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p plasma .....	91
3. Kuantifikasi mRNA ACSL1, mRNA c-Myb, mRNA ADAM17 dan mRNA SMAD4 plasma .....	94
4. Analisis <i>in-silico</i> interaksi antara miR-34a-5p dengan ACSL1, miR-150-5p dengan c-Myb, miR-122-5p dengan ADAM17 dan miR-224-5p dengan SMAD4 .....	98
5. Perbedaan karakteristik biologis dan klinis pada kelompok sirosis hati, KHS dan sehat .....	102
6. Perbedaan ekspresi miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p plasma pada kelompok sirosis hati, KHS dan sehat .....	102
7. Perbedaan ekspresi mRNA ACSL1, mRNA c-Myb, mRNA ADAM17 dan mRNA SMAD4 plasma pada kelompok sirosis hati, KHS dan sehat .....	103
8. Perbedaan ekspresi miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p, mRNA ACSL1, mRNA c-Myb, mRNA ADAM17 dan mRNA SMAD4 plasma berdasarkan kondisi klinis pasien sirosis hati .....	104
9. Perbedaan ekspresi miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p, mRNA ACSL1, mRNA c-Myb, mRNA ADAM17 dan mRNA SMAD4 plasma berdasarkan kondisi klinis pasien KHS .....	108
10. Korelasi antara ekspresi miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p plasma dengan ekspresi mRNA ACSL1, mRNA c-Myb, mRNA ADAM17 dan mRNA SMAD4 plasma pada sirosis hati .....	112

11. Korelasi antara ekspresi miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p plasma dengan ekspresi mRNA ACSL1, mRNA c-Myb, mRNA ADAM17, mRNA SMAD4 plasma pada KHS .....	113
12. Ekspresi miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p, mRNA ACSL1, mRNA c-Myb, mRNA ADAM17, mRNA SMAD4 plasma dan kondisi klinis sebagai prediktor progresivitas sirosis hati menjadi KHS .....	113
B. Pembahasan .....	116
1. Karakteristik responden .....	116
2. Kuantifikasi miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p plasma .....	117
3. Kuantifikasi mRNA ACSL1, mRNA c-Myb, mRNA ADAM17 dan mRNA SMAD4 plasma .....	118
4. Analisis <i>in-silico</i> interaksi antara miR-34a-5p dengan ACSL1, miR-150-5p dengan c-Myb, miR-122-5p dengan ADAM17 dan miR-224-5p dengan SMAD4 .....	119
5. Perbedaan karakteristik biologis dan klinis pada kelompok sirosis hati, KHS dan sehat .....	120
6. Perbedaan ekspresi miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p plasma pada kelompok sirosis hati, KHS dan sehat .....	121
a. Peran miR-34a-5p sebagai profibrotik pada sirosis hati dan KHS .....	121
b. Peran miR-150-5p sebagai antifibrotik pada sirosis hati dan KHS .....	122
c. Peran miR-122-5p sebagai antifibrotik dan tumor supresor yang tidak dominan pada sirosis hati dan KHS.....	123
d. Peran miR-224-5p sebagai profibrotik dan onkomir pada sirosis hati dan KHS .....	124
7. Perbedaan ekspresi mRNA ACSL1, mRNA c-Myb, mRNA ADAM17 dan mRNA SMAD4 plasma pada kelompok sirosis hati, KHS dan sehat .....	125
a. Peran miRNA ACSL1 sebagai antifibrotik dan onkogen pada sirosis hati dan KHS .....	125
b. Peran mRNA c-Myb sebagai profibrotik dan onkogen pada sirosis hati dan KHS .....	127
c. Peran mRNA ADAM17 sebagai profibrotik dan onkogen pada sirosis hati dan KHS .....	128

d. Peran mRNA SMAD4 sebagai tumor supresor yang tidak dominan pada sirosis hati dan KHS.....	129
8. Perbedaan ekspresi miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p, mRNA ACSL1, mRNA c-Myb, mRNA ADAM17 dan mRNA SMAD4 plasma berdasarkan kondisi klinis pasien sirosis hati .....	129
a. Peran miR-150-5p pada sirosis hati berdasarkan klasifikasi MELD .....	130
b. Peran mRNA c-Myb pada sirosis hati berdasarkan jenis kelamin dan klasifikasi MELD.....	130
9. Perbedaan ekspresi miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p, mRNA ACSL1, mRNA c-Myb, mRNA ADAM17 dan mRNA SMAD4 plasma berdasarkan kondisi klinis pasien KHS .....	131
a. Peran miR-34a-5p pada KHS berdasarkan klasifikasi CTP .....	132
b. Peran mRNA ACSL pada KHS berdasarkan etiologi .....	132
c. Peran miR-150-5p pada KHS berdasarkan klasifikasi BCLC.....	133
d. Peran mRNA c-Myb pada KHS berdasarkan kadar AFP.....	133
e. Peran miR-122-5p pada KHS berdasarkan usia, etiologi dan klasifikasi CTP .....	134
f. Peran mRNA ADAM17 pada KHS berdasarkan etiologi dan klasifikasi CTP .....	136
g. Peran miR-224-5p pada KHS berdasarkan klasifikasi CTP.....	137
h. Peran miRNA SMAD pada KHS berdasarkan etiologi.....	138
10. Korelasi antara ekspresi miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p plasma dengan ekspresi mRNA ACSL1, mRNA c-Myb, mRNA ADAM17 dan mRNA SMAD4 plasma pada sirosis hati .....	139
11. Korelasi antara ekspresi miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p plasma dengan ekspresi mRNA ACSL1, mRNA c-Myb, mRNA ADAM17, mRNA SMAD4 plasma pada KHS .....	140
12. Ekspresi miR-34a-5p, miR-150-5p, miR-122-5p, miR-224-5p, mRNA ACSL1, mRNA c-Myb, mRNA ADAM17, mRNA SMAD4 plasma dan kondisi klinis sebagai prediktor progresivitas sirosis hati menjadi KHS .....	142
13. Keterbatasan penelitian .....	145
<b>Bab VI. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>146</b>
A. Kesimpulan.....	146
B. Saran .....	147



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

**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  
KARSINOMA HEPATOSELULER**

NUR SIGNA AINI G., Prof. Dr. dr. Irianiwati, Sp.PA(K).; Dr. dr. Neneng Ratnasari, Sp.PD-KGEH.; dr. Didik Setyo Heri

Universitas Gadjah Mada, 2022 | Diunduh dari <http://etd.repository.ugm.ac.id/>

<b>Ringkasan .....</b>	<b>148</b>
<b><i>Summary</i> .....</b>	<b>181</b>
<b>Daftar Pustaka.....</b>	<b>213</b>