



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI.....	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
INTISARI.....	x
ABSTRACT	xi
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
A. Pendahuluan.....	1
A. Permasalahan	3
B. Tujuan.....	3
C. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II KAJIAN PUSTAKA	5
A. Hemofilia	5
B. Hemofilia A	8
C. <i>Pedigree</i> Hemophilia A.....	11
D. Gen Faktor VIII (<i>F8</i>).....	12
E. <i>Cell-Based Coagulation Model</i>	14
F. Struktur 3D Protein Protein Faktor VIII.....	15
BAB III LANDASAN TEORI DAN HIPOTESIS.....	18
A. Landasan Teori.....	18
B. Hipotesis	19
BAB IV METODE PENELITIAN	20
A. Waktu dan Tempat	20
B. Subjek	20
C. Bahan.....	21
D. Alat	22
E. Alur Penelitian	23
F. Prosedur Kerja.....	23
1. Pengambilan <i>Saliva</i>	23
2. Ekstraksi DNA.....	24



3.	Spektrofotometri.....	25
5.	Uji Kualitatif DNA/Elektroforesis.....	27
6.	Sekuensing DNA.....	28
G.	Analisis Data.....	28
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....		30
A.	<i>Pedigree</i> Keluarga Hemofilia A di Yogyakarta.....	30
B.	Ekstraksi DNA.....	31
C.	Amplifikasi gen <i>F8</i> ekson 23-26.....	33
C.	Karakterisasi urutan nukleotida gen <i>F8</i> ekson 23-26.....	34
1.	Kromatogram hasil sekuensing gen <i>F8</i> ekson 23-26.....	34
2.	Pensejajaran urutan nukleotida gen <i>F8</i> ekson 23-26.....	37
D.	Eksplorasi mutasi gen <i>F8</i> ekson 23-26.....	38
E.	Eksplorasi mutasi gen <i>F8</i> menggunakan metode NGS.....	43
F.	Struktur 3D protein faktor VIII mutan.....	46
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....		52
A.	Kesimpulan.....	52
B.	Saran.....	52
DAFTAR PUSTAKA.....		57



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Jalur klasik koagulasi.....	6
Gambar 2.	Spektrum manifestasi klinis pada pasien hemofilia	7
Gambar 3.	Struktur gen <i>F8</i>	12
Gambar 4.	<i>Cell-based coagulation model</i> berdasarkan tiga fase (inisiasi, amplifikasi dan propagasi).....	14
Gambar 5.	Struktur 3D protein faktor VIII.....	16
Gambar 6.	Alur penelitian.....	23
Gambar 7.	Visualisasi hasil amplifikasi gen <i>F8</i> ekson 23-26.....	34
Gambar 8.	Kromatogram urutan nukleotida gen <i>F8</i> ekson 23-26.....	36
Gambar 9.	Pensejajaran urutan nukleotida gen <i>F8</i> ekson 23-26 menggunakan <i>sequence alignment tool</i>	38
Gambar 10.	Struktur <i>F8B</i> (ekson 23-26)	41
Gambar 11.	Hasil amplifikasi gen <i>F8</i> ekson 13.	44
Gambar 12.	Titik mutasi gen <i>F8</i> ekson 13 pada pasien HM1	45
Gambar 13.	Mutasi <i>missense</i> c.2095A>G/p.Met699Val	45
Gambar 14.	Pensejajaran urutan asam amino protein faktor VIII mutan dan <i>wild-type</i>	46
Gambar 15.	Struktur 3D protein faktor VIII mutan dan Ramachandran plot.	48
Gambar 16.	Struktur 2D protein faktor VIII mutan akibat mutasi Met699Val	49
Gambar 17.	Interaksi antar atom protein faktor VIII mutan	50



DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Perkiraan frekuensi lokasi perdarahan pada individu dengan hemofilia	10
Tabel 2.	Hubungan tingkat keparahan hemofilia dengan jumlah faktor koagulasi dalam darah.....	10
Tabel 3.	Kriteria inklusi dan eksklusi subjek penelitian.....	20
Tabel 4.	Kadar faktor VIII berdasarkan hasil rekam medik setiap individu.....	21
Tabel 5.	Sekuen primer untuk amplifikasi gen <i>F8</i> ekson 23-26	26
Tabel 6.	Komponen PCR mix untuk setiap reaksi gen <i>F8</i> ekson 23-26.....	27
Tabel 7.	Kondisi PCR untuk amplifikasi gen <i>F8</i> ekson 23-26	27
Tabel 8.	Kemurnian dan konsentrasi DNA genom dari sampel saliva.....	32
Tabel 9.	Demografi subjek penelitian.....	39
Tabel 10.	Data mutasi gen <i>F8</i> berdasarkan <i>human gene mutation database</i>	40
Tabel 11.	Data mutasi gen <i>F8</i> ekson 23-26 berdasarkan <i>European Association for Haemophilia and Allied Disorders</i>	42