

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PERNYATAAN	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
DAFTAR SINGKATAN	xi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	xii
ABSTRAK.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar belakang masalah	1
B. Rumusan masalah.....	8
C. Tujuan penelitian.....	10
D. Manfaat penelitian.....	11
E. Keaslian dan kebaruan penelitian.....	12
1. Keaslian penelitian	12
2. Kebaruan penelitian.....	13
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	15
A. Tinjauan pustaka.....	15
1. Karsinoma Sel Skuamosa Oral.....	15
2. <i>Human papillomavirus</i>	22
3. Peran HPV terhadap c-Myc, STAT3, β -catenin, dan Notch1 dalam karsinogenesis oral	29
B. Landasan teori	42
C. Kerangka teori	45
D. Kerangka konsep	46
E. Hipotesis	47
BAB III. METODE PENELITIAN	48
A. Jenis dan rancangan penelitian	48
B. Identifikasi variabel	48
C. Subyek penelitian	49
1. Batasan populasi.....	49
2. Besar sampel	49
D. Definisi operasional.....	49
E. Pengumpulan data	51
F. Cara kerja.....	51
G. Bahan dan alat penelitian.....	52

1. Isolasi DNA dari blok parafin	52
2. Penentuan status dan genotipe HPV	53
3. Isolasi mRNA dari blok parafin	54
4. Penentuan ekspresi mRNA c-Myc, STAT3, β -catenin, dan Notch1	55
H. Analisis dan penyajian data	56
I. Etika penelitian	57
J. Alur penelitian	57
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	57
A. HASIL PENELITIAN	58
1. Keterlibatan HPV pada KSSO	58
2. Profil ekspresi mRNA c-Myc, STAT3, β -catenin dan Notch1 berdasarkan variabel klinikopatologik dan status HPV	64
3. Peran HPV terhadap aktivasi c-Myc melalui jalur sinyaling STAT3, β -catenin, dan Notch1 pada KSSO terkait infeksi HPV	69
B. PEMBAHASAN	73
1. Keterlibatan HPV dalam kasus KSSO	73
2. Profil ekspresi mRNA c-Myc, STAT3, β -catenin dan Notch1 pada KSSO	75
3. Peran HPV terhadap ekspresi mRNA c-Myc melalui jalur sinyaling STAT3, β -catenin, dan Notch1 pada KSSO	80
4. Kebaruan penelitian	86
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	87
A. SIMPULAN	87
B. SARAN	88
RINGKASAN DISERTASI	89
DAFTAR PUSTAKA	128
LAMPIRAN	137

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian: perbandingan dengan penelitian sebelumnya	12
Tabel 2. Fungsi protein HPV	23
Tabel 3. Perkiraan prevalensi HPVoral pada saliva kelompok individu usia muda sehat di Amerika Serikat	26
Tabel 4. Deteksi HPV pada hasil biopsi KSSO dengan teknik PCR atau ISH	27
Tabel 5. Definisi operasional	49
Tabel 6. Urutan sekuens primer	56
Tabel 7. Jumlah kasus KSSO pada 3 Lab PA di Yogyakarta (n=100)	58
Tabel 8. Karakteristik klinikopatologik dan status HPV pasien KSSO (n=64)	61
Tabel 9. Karakteristik klinikopatologik berdasarkan status HPV (n=64)	62
Tabel 10. Karakteristik klinikopatologik berdasarkan genotipe HPV (n=64)	63
Tabel 11. Ekspresi mRNA c-Myc berdasarkan karakteristik	65
Tabel 12. Ekspresi mRNA STAT3 berdasarkan karakteristik	65
Tabel 13. Ekspresi mRNA β -catenin berdasarkan karakteristik klinikopatologik (n = 63)	66
Tabel 14. Ekspresi mRNA Notch1 berdasarkan karakteristik	67
Tabel 15. Ekspresi mRNA berdasarkan status HPV	68
Tabel 16. Ekspresi mRNA berdasarkan genotipe HPV	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Insiden dan mortalitas kanker tahun 2012	15
Gambar 2. Karsinoma bibir.....	17
Gambar 3. Karsinoma lidah	17
Gambar 4. Karsinoma dasar mulut	18
Gambar 5. Karsinoma gingival (kiri) dan palatum (kanan).....	19
Gambar 6. Gambaran histopatologi KSSO	19
Gambar 7. Genomik HPV	22
Gambar 8. Infeksi HPV pada mukosa oral	24
Gambar 9. Transformasi seluler dan perkembangan keganasan oleh HPV	24
Gambar 10. Hubungan antara virus onkogenik dan hallmarks of cancer	30
Gambar 11. HPV dan Hallmarks of cancer.....	31
Gambar 12. Peran c-Myc	32
Gambar 13. Struktur c-Myc	32
Gambar 14. EGFR dan jalur yang berhubungan.....	34
Gambar 15. Aktivasi sinyaling growth stimulatory oleh E5 HPV.....	35
Gambar 16. Manipulasi jalur Wnt dan Nocth oleh protein E6 dan E7 HPV	38
Gambar 17. Regulasi transisi fase G1/S oleh pRB	39
Gambar 18. Onkoprotein E6 dan E7 HPV menghambat p53 dan pRb.....	41
Gambar 19. Hasil penentuan genotipe HPV	Error! Bookmark not defined.
Gambar 20. Model SEM ke-1 mengenai jalur ekspresi mRNA c-Myc pada KSSO terkait infeksi HPV (n = 56).....	70
Gambar 21. Model SEM ke-2 mengenai jalur ekspresi mRNA c-Myc pada KSSO terkait infeksi HPV (n = 56).....	70
Gambar 22. Ekspresi mRNA c-Myc pada KSSO berdiferensiasi baik (n=44).....	71
Gambar 23. Ekspresi mRNA c-Myc pada KSSO berdiferensiasi sedang - buruk (n=12)	72

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical clearance</i>	137
Lampiran 2. Lembar Informasi Kepada Instalasi Patologi Anatomi	138
Lampiran 3. Hasil deteksi dan genotyping HPV	141
Lampiran 4. Hasil pemeriksaan RNA c-Myc, STAT3, β -catenin dan Notch1 ...	142
Lampiran 5. Protokol isolasi DNA dari sampel blok parafin	143
Lampiran 6. Protokol penentuan DNA HPV	145
Lampiran 7. Protokol penentuan genotipe HPV	146
Lampiran 8. Protokol isolasi mRNA dari blok parafin	148
Lampiran 9. Protokol penetapan ekspresi mRNA	150
Lampiran 10. <i>Human papillomavirus sequence</i> dan primer	152
Lampiran 11. <i>c-Myc sequence</i> dan primer	155
Lampiran 12. <i>STAT3 sequence</i> dan primer	156
Lampiran 13. β -catenin <i>sequence</i> dan primer	158
Lampiran 14. <i>Notch1 sequence</i> dan primer	160
Lampiran 15. <i>GAPDH sequence</i> dan primer	164
Lampiran 16. Analisis statistik uji Chi-square parameter klinikopatologi dan status HPV	165
Lampiran 17. Analisis statistik ekspresi mRNA c-Myc berdasarkan jenis kelamin	167
Lampiran 18. Analisis statistik ekspresi mRNA c-Myc berdasarkan usia	168
Lampiran 19. Analisis statistik ekspresi mRNA c-Myc berdasarkan lokasi anatomi	170
Lampiran 20. Analisis statistik ekspresi mRNA c-Myc berdasarkan gambaran histopatologi	172
Lampiran 21. Analisis statistik ekspresi mRNA c-Myc berdasarkan status HPV	173
Lampiran 22. Analisis statistik ekspresi mRNA STAT3 berdasarkan jenis kelamin	174
Lampiran 23. Analisis statistik ekspresi mRNA STAT3 berdasarkan usia	175
Lampiran 24. Analisis statistik ekspresi mRNA STAT3 berdasarkan lokasi anatomi	177
Lampiran 25. Analisis statistik ekspresi mRNA STAT3 berdasarkan gambaran histopatologi	178
Lampiran 26. Analisis statistik ekspresi mRNA STAT3 berdasarkan status HPV	179
Lampiran 27. Analisis statistik ekspresi mRNA β -catenin berdasarkan jenis kelamin	180
Lampiran 28. Analisis statistik ekspresi mRNA β -catenin berdasarkan usia	182
Lampiran 29. Analisis statistik ekspresi mRNA β -catenin berdasarkan lokasi anatomi	184

Lampiran 30. Analisis statistik ekspresi mRNA β -catenin berdasarkan gambaran histopatologik	186
Lampiran 31. Analisis statistik ekspresi mRNA β -catenin berdasarkan status HPV	188
Lampiran 32. Analisis statistik ekspresi mRNA Notch1 berdasarkan jenis kelamin	190
Lampiran 33. Analisis statistik ekspresi mRNA Notch1 berdasarkan usia	191
Lampiran 34. Analisis statistik ekspresi mRNA Notch1 berdasarkan lokasi anatomik	192
Lampiran 35. Analisis statistik ekspresi mRNA Notch1 berdasarkan gambaran histopatologik	193
Lampiran 36. Analisis statistik ekspresi mRNA Notch1 berdasarkan status HPV	194
Lampiran 37. Analisis statistik ekspresi mRNA berdasarkan genotipe HPV	195
Lampiran 38. Analisis jalur menggunakan metode SEM	200
Lampiran 39. Curriculum vitae	206

DAFTAR SINGKATAN

AIC	: Akaike's Information Criterion
APC	: <i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
bp	: <i>base pair</i>
CDK	: <i>Cyclin-Dependent Kinase</i>
CNB	: <i>Core Needle Biopsy</i>
DB	: <i>Dot Blot</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
FISH	: <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>
FNA	: <i>Fine Needle Aspiration</i>
GAPDH	: <i>Glyceraldehyde Phosphate Dehydrogenase</i>
Hes1	: <i>Hairy enhancer of split 1</i>
HPV	: <i>Human papillomavirus</i>
hTERT	: <i>human Telomerase Reverse Transcriptase</i>
IARC	: <i>International Agency for Research on Cancer</i>
IHK	: <i>Immunohistokimia</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
ISH	: <i>In Situ Hybridization</i>
KSS	: <i>Karsinoma sel skuamosa</i>
KSSO	: <i>Karsinoma sel skuamosa oral</i>
NICD	: <i>Notch Intracellular Domain</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>
PISH	: <i>PCR In Situ Hybridization</i>
pRb	: <i>phosphorylation Retinoblastoma</i>
RT PCR	: <i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
SB	: <i>Southern Blotting</i>
SEM	: <i>Structural Equation Model</i>
Siah	: <i>Seven in absentia homologue</i>
STAT	: <i>Signal Transduction and Activator of Transcription</i>
TB	: <i>Toluidine blue</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
Wnt1	: <i>Wingless type 1</i>