

## DAFTAR ISI

|   |     |
|---|-----|
| Halaman Judul .....   | i   |
| Halaman Pengesahan .....  | ii  |
| Halaman Pernyataan .....  | iii |
| Prakata .....   | iv  |
| Daftar Isi .....  | vii |
| Daftar Gambar .....   | ix  |
| Daftar Tabel .....  | x   |
| Daftar Lampiran .....   | xi  |
| Arti Lambang dan Singkatan .....  | xii |
| Intisari .....  | xiv |
| <i>Abstract</i> .....   | xv  |
| <b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....   | 1   |
| I.1. Latar Belakang .....   | 1   |
| I.2. Perumusan Masalah .....  | 4   |
| I.3. Tujuan Penelitian .....  | 5   |
| I.4. Keaslian Penelitian .....  | 5   |
| I.5. Manfaat Penelitian .....   | 7   |
| <b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....   | 8   |
| II.1. Tinjauan Pustaka .....  | 8   |
| A. Kanker Rektum .....  | 8   |
| B. Kemoradiasi <i>Neoadjuvant</i> .....   | 12  |
| C. MikroRNA (miRNA) .....   | 14  |
| D. MiR-124-3p .....   | 19  |
| E. Polarisasi Makrofag, TAM dan Peran <i>Carbohydrate</i><br><i>kinase-like</i> (CARKL) ..... | 20  |
| F. <i>Vascular endothelial growth factor A</i> (VEGF-A) .....                                 | 26  |
| II.2. Landasan Teori .....  | 27  |
| II.3. Kerangka Konsep .....   | 30  |
| II.4. Hipotesis .....   | 30  |
| <b>BAB III. METODE PENELITIAN</b> .....   | 31  |
| III.1. Jenis dan Rancangan Penelitian .....   | 31  |
| III.2. Variabel Penelitian .....  | 33  |
| III.3. Definisi Operasional .....   | 33  |
| III.4. Bahan dan Alat Penelitian .....  | 34  |
| III.5. Jalannya Penelitian .....  | 34  |
| III.6. Analisis Hasil .....   | 40  |
| III.7. Kesulitan Penelitian .....   | 40  |
| <b>BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b> .....  | 42  |
| IV.1. Hasil Penelitian .....  | 42  |
| A. Karakteristik Pasien .....   | 42  |
| B. Analisis Ekspresi miR-124-3p dengan qRT-PCR .....  | 43  |



|   |           |
|---|-----------|
| C. Hubungan karakteristik pasien dengan ekspresi miRNA<br>dan mRNA .....                                    | 45        |
| D. Perbedaan rata-rata ekspresi miR-124-3p, mRNA CARKL<br>dan mRNA VEGF-A sebelum dan sesudah kemoradiasi.. | 47        |
| E. Korelasi Antar Variabel Penelitian .....   | 51        |
| F. Analisis Multivariat Regresi Logistik .....  | 52        |
| IV.2. Pembahasan .....  | 53        |
| A. Hubungan Karakteristik Pasien dan Variabel Penelitian..  | 54        |
| B. Perubahan Ekspresi serta Korelasi antara miR-124-3p<br>dan mRNA CARKL .....                              | 59        |
| C. Korelasi antara mRNA CARKL dan VEGF-A<br>pada TAM .....  | 64        |
| <b>BAB V. KESIMPULAN, SARAN DAN RINGKASAN .....</b>   | <b>67</b> |
| V.1. Kesimpulan .....   | 67        |
| V.2. Saran .....  | 68        |
| V.3. Ringkasan .....  | 69        |
| <b>Daftar Pustaka .....</b>   | <b>71</b> |
| <b>Lampiran .....</b>   | <b>77</b> |

## DAFTAR GAMBAR

|  |    |
|--|----|
| Gambar 1. Biogenesis mikroRNA .....  | 16 |
| Gambar 2. Mekanisme sekresi eksosom miRNA .....  | 18 |
| Gambar 3. Proses polarisasi makrofag .....   | 22 |
| Gambar 4. Reprogram metabolisme pada polarisasi makrofag .....   | 24 |
| Gambar 5. Strategi terapi menggunakan TAM .....  | 26 |
| Gambar 6. Kerangka teori .....   | 29 |
| Gambar 7. Kerangka konsep .....  | 30 |
| Gambar 8. Kurva amplifikasi U6 (jingga) dan miRNA-124-3p (biru) .....  | 44 |
| Gambar 9. Kurva <i>Melt Peak</i> (kiri ) dan <i>Melt Curve</i> (kanan)<br>miR-124-3p (biru) dan U6 (jingga) .....  | 44 |
| Gambar 10. Perubahan ekspresi miR-124-3p sebelum dan sesudah<br>kemoradiasi pada masing-masing pasien (kiri);<br>rata-rata perubahan ekspresi miR-124-3p (kanan).....    | 48 |
| Gambar 11. Perubahan ekspresi mRNA CARKL sebelum dan sesudah<br>kemoradiasi pada masing-masing pasien (kiri) ;<br>rata-rata perubahan ekspresi mRNA CARKL (kanan).....   | 49 |
| Gambar 12. Perubahan ekspresi mRNA VEGF-A sebelum dan sesudah<br>kemoradiasi pada masing-masing pasien (kiri);<br>rata-rata perubahan ekspresi mRNA VEGF-A (kanan) ..... | 50 |
| Gambar 13. Korelasi antar variabel .....   | 51 |

## DAFTAR TABEL

|  |    |
|--|----|
| Tabel 1. Perbandingan penelitian ini dengan lainnya .....  | 6  |
| Tabel 2. Klasifikasi pentahapan berdasarkan ekstensi tumor primer (T)..  | 11 |
| Tabel 3. Klasifikasi pentahapan berdasarkan kelenjar getah bening (N)...   | 11 |
| Tabel 4. Klasifikasi pentahapan berdasarkan metastasis (M) .....   | 11 |
| Tabel 5. Klasifikasi stadium pada kanker kolorektal .....  | 12 |
| Tabel 6. Definisi operasional .....  | 33 |
| Tabel 7. Primer miR-124-3p dan <i>reference gene</i> (U6) .....  | 39 |
| Tabel 8. Primer mRNA .....   | 39 |
| Tabel 9. Karakteristik Pasien .....  | 42 |
| Tabel 10. Hubungan karakteristik pasien dengan ekspresi miRNA<br>dan mRNA .....  | 45 |
| Tabel 11. Hubungan ekspresi miRNA dan mRNA.....  | 46 |
| Tabel 12. Uji beda ekspresi miR-124-3p, mRNA CARKL<br>dan mRNA VEGF-A pada saat sebelum dan sesudah<br>kemoradiasi ..... | 47 |
| Tabel 13. Analisis regresi logistik variabel kadar CEA dan<br>mRNA CARKL .....   | 52 |
| Tabel 14. Analisis regresi logistik variabel jenis kelamin dan T <i>stage</i><br>terhadap VEGF-A .....                   | 53 |
| Tabel 15. Analisis regresi logistik variabel miR-124-3p<br>dan mRNA CARKL .....  | 53 |



## DAFTAR LAMPIRAN

|   |    |
|---|----|
| Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i> .....  | 77 |
| Lampiran 2. Letak gen pengkode miR-124-3p .....                                     | 78 |
| Lampiran 3. Sekuen 3'UTR gen CARKL (SHPK) dan posisi penempelan<br>miR-124-3p ..... | 79 |
| Lampiran 4. Uji statistik normalitas data .....                                     | 80 |
| Lampiran 5. Uji beda berpasangan .....  | 80 |
| Lampiran 6. Uji Korelasi .....  | 81 |
| Lampiran 7. Uji <i>Chi-square</i> .....   | 82 |