

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR TABEL.....	x
INTISARI.....	xi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar belakang.....	1
B. Perumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Keaslian Penelitian.....	6
E. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA DAN LANDASAN TEORI.....	7
A. Tinjauan Pustaka.....	7
1. Karsinoma Hepatoseluler.....	9
2. Sirosis Hepatik.....	5
3. Biomarker.....	13
4. Biogenesis mikro-RNA (miRNA).....	17
5. hsa-miR-25-3p.....	19
6. Kuantifikasi Ekspresi Gen dengan nCounter™ miRNA Assay).....	20
7. Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction (qRT-PCR).....	21
C. Kerangka Teori.....	24
D. Kerangka Konsep.....	25
E. Hipotesis.....	25
BAB III METODE PENELITIAN.....	26
A. Jenis dan Desain Penelitian.....	26

B. Waktu dan Tempat Penelitian.....	26
C. Etika Penelitian.....	26
D. Sampel.....	27
E. Variabel Penelitian.....	28
F. Definisi Operasional.....	28
G. Alat dan Bahan.....	29
1. Alat.....	29
2. Bahan.....	30
H. Alur Penelitian.....	31
I. Cara Kerja.....	31
1. Kelayakan Etik.....	31
2. Koleksi Sampel Penelitian.....	31
3. Penyimpanan sampel darah pasien.....	32
4. Metode nCounter expression Assay.....	32
5. Metode <i>Quantitative Real-Time PCR</i>	37
J. Analisis Data.....	41
1. Analisis Kuantifikasi.....	41
2. Analisis <i>In silico</i>	42
K. Jadwal Penelitian.....	43
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	26
1. Profil ekspresi mikro-RNA pada karsinoma hepatoseluler (KHS) dan sirosis hepatis dengan nCounter TM miRNA Assay (NanoString Technologies, Inc.).....	44
2. Karakteristik Sampel Penelitian.....	48
3. Kuantifikasi ekspresi hsa-miR-25-3p pada pasien karsinoma hepatoseluler (KHS), sirosis hepatis(SH) dan individu sehat (kontrol).....	51
4. Analisis pathway mikro-RNA hsa-miR-25-3p pada kasus karsinoma hepatoseluler.....	55
5. <i>Hallmark of Cancer</i> miR-25-3p	59
6. Analisis Kaplan-Meier hsa-miR-25-3p pada karsinoma hepatoseluler berdasarkan dataset data klinis pasien dan data ekspresi miRNA dari <i>The Cancer Genome Atlas</i> (TCGA)	60
7. Analisis kesintasan hidup pasien KHS dan Sirosis terhadap	



ekspresi hsa-miR-25 upregulasi dan downregulasi	61
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	64
A. KESIMPULAN.....	64
B. SARAN.....	64
DAFTAR PUSTAKA.....	66
LAMPIRAN.....	71

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis karsinoma hepatoseluler.....	9
Gambar 2. Etiologi Sirosis.....	10
Gambar 3. Mekanisme penyortiran untuk ex-miRNA.....	16
Gambar 4. Biogenesis mikro-RNA dan maturation dari miRNA-25.....	18
Gambar 5. Penempelan <i>reporter</i> dan <i>capture probe</i> pada gen target (Kurva Intensitas Fluoresensi terhadap Jumlah Siklus)	21
Gambar 6. Representasi grafis metode RT dan PCR yang digunakan untuk menganalisis ekspresi mature miRNA.....	22
Gambar 7. Kerangka Teori.....	24
Gambar 8. Kerangka Konsep.....	15
Gambar 9. Alur Penelitian.....	19
Gambar 10. Alur Penelitian.....	47
Gambar 11. Jalur persinyalan yang ditarget oleh hsa-miR-25-3p (miRPathv3.0)	55
Gambar 12. Nilai <i>fold change</i> ekspresi relatif hsa-miR-25-3p pada sampel sirosis hepatissecara individu.....	53
Gambar 13. Nilai <i>fold change</i> ekspresi relatif hsa-miR-25-3p pada sampel KHS hepatissecara individu.....	54
Gambar 14. Jalur pensinyalan yang ditarget oleh hsa-miR-25-3p (miRPath v3.0)	55
Gambar 15. Proses regulasi gen YWHAH terhadap tumorigenesis pada kanker hepatoseluler (KHS).....	56
Gambar 16. Prediksi ikatan miR-25-3p dengan gen YWHAH via StarMirdb (sfold.wadsworth.org)	56
Gambar 17. Analisis prognosis gen YWHAH pada pasien Karsinoma hepatoseluler.....	57
Gambar 18. Mekanisme represi miR-25-3p terhadap kompleks RBL2/E2F... ..	58
Gambar 19. Prediksi penempelan sekuen miR-25-3p dengan RBL2.....	58
Gambar 20. Analisis prognosis gen RBL2 pada pasien Karsinoma hepatoseluler.....	59
Gambar 21. Peran hsa-miR-25-3p pada <i>hallmark of cancer</i>	60
Gambar 22. Kaplan Meier dari kasus KHS.....	62
Gambar 23. Kaplan Meier dari kasus sirosis.....	63
Gambar 24. Analisis progresifitas sirosis menuju karsinoma hepatoseluler berdasarkan nilai fold change ekspresi relatif hsa-miR-25-3p.....	64



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	4
Tabel 2. Jadwal Penelitian.....	32
Tabel 3. Mikro-RNA dengan nilai p-value $\leq 0,05$	47
Tabel 4. Mikro-RNA dengan nilai ekspresi yang besar.....	48
Tabel 5. Karakteristik demografis dan klinikopatologis sampel sirosis hepatis dan karsinoma hepatoseluler.....	51