

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Permasalahan.....	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.4. Keaslian Penelitian	6
1.5. Manfaat Penelitian.....	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA DAN LANDASAN TEORI	8
2.1. Tinjauan Pustaka	8
2.1.1. Karsinoma hepatoseluler	8
2.1.2. Sirosis	12
2.1.3. Eksosom	13
2.1.4. Liquid Biopsy	16
2.1.5. MikroRNA (miRNA)	19
2.1.6. MikroRNA pada plasma sebagai Biomarker Non-Invasif Kanker	22
2.1.7. Kepentingan klinis <i>miR-130b-3p</i> pada KHS	26
2.1.8. <i>TGF-β Signalling Pathway</i>	27
2.1.9. Nanostring	31
2.1.10. qRT-PCR.....	32

2.2. Landasan Teori.....	33
2.3. Kerangka Teori.....	36
2.4. Kerangka Konsep	37
2.5. Hipotesis	37
BAB III. METODE PENELITIAN	38
3.1. Jenis dan Desain Penelitian.....	38
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	38
3.3. Sampel Penelitian	39
3.4. Variabel Penelitian	39
3.5. Definisi Operasional.....	40
3.6. Bahan dan Alat Penelitian.....	41
3.6.1. Alat.....	41
3.6.2. Bahan Penelitian	42
3.7. Alur Penelitian.....	42
3.8. Prosedur Penelitian	43
3.9. Analisis Data	53
BAB VI. HASIL DAN PEMBAHASAN	56
4.1. Profil Ekspresi Mikro RNA pada Karsinoma Hepatoseluler dan Sirosis Hepatis menggunakan nCounter TM miRNA Assay (Nanostring)	56
4.2. Karakteristik sampel penelitian.....	60
4.3. Kuantifikasi Ekspresi Relatif hsa-miR-130b-3p pasien karsinoma hepatoseluler (KHS) dan sirosis	63
4.4. Peran hsa-miR-130b-3p pada Karsinoma hepatoseluler	70
4.5. Prediksi prognosis hsa-miR-130b-3p pada Karsinoma hepatoseluler.....	77
4.6. Analisis Ekspresi hsa-miR-130b-3p pada Progresivitas Karsinoma Hepatoseluler	84
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	86
5.1. Kesimpulan	86
5.2. Saran	86
DAFTAR PUSTAKA	87
LAMPIRAN	98

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	6
Tabel 2. Hasil Nanostring 4 miRNA yang digunakan dalam penelitian pada sampel KHS dibandingkan dengan sirosis menggunakan analisis nSolver 4.0	59
Tabel 3. Karakteristik demografis dan klinikopatologis sampel sirosis hepatic ...	61
Tabel 4. Hasil uji normalitas Δ Ct hsa-miR-130b-3p pada pasien KHS,.....	63
Tabel 5. Hasil uji One -way ANNOVA Δ Ct hsa-miR-130b-3p pada pasien KHS,	64
Tabel 6. Hasil uji lanjut (Post Hoc) Bonferroni Δ Ct hsa-miR-130b-3p pada pasien KHS, Sirosis, dan Kontrol Individu Sehat	65
Tabel 7. Nilai <i>fold change</i> ekspresi relatif hsa-miR-130b-3p pada sampel KHS secara kelompok	67
Tabel 8. Nilai <i>fold change</i> ekspresi relatif hsa-miR-130b-3p pada sampel Sirosis Hepatik dengan kontrol individu sehat secara kelompok	69
Tabel 9. Fungsi gen yang ditarget oleh hsa-miR-130b-3p dalam persinyalan TGF- β	72

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Hepatokarsinogenesis (Friedman, 2008)	10
Gambar 2. Urutan lesi seluler di hati yang menyebabkan perkembangan karsinoma hepatoseluler (Thorgeirsson dan Grisham, 2002)	11
Gambar 3. Biogenesis eksosom (Dai et al., 2020).....	16
Gambar 4. Biogenesis mikroRNA (Hayes dan Chayama, 2016)	21
Gambar 5. Ilustrasi skema biogenesis mikroRNA dan transfer mikroRNA vesikel ekstraseluler.....	22
Gambar 6. Hallmarks of cancer miRNA KHS (Shen <i>et al.</i> , 2016).....	25
Gambar 7. Tinjauan TGF- β family pathway	29
Gambar 8. Proses penempelan capture probe dan reporter probe pada miRNA target (Nanostring, 2018)	32
Gambar 9. Kerangka Teori.....	36
Gambar 10. Kerangka Konsep	37
Gambar 11. Alur Penelitian.....	42
Gambar 12. <i>Heatmap</i> hasil analisis nSolver 4.0 (GenomiR, 2017).....	58
Gambar 13. <i>Heatmap</i> hasil analisis nSolver 4.0 hsa-miR-130b-3p (GenomiR, 2017).....	59
Gambar 14. Nilai fold change ekspresi relatif hsa-miR-130b-3p pada sampel KHS dengan kontrol sehat secara individu.....	66
Gambar 15. Nilai fold change ekspresi relatif hsa-miR-130b-3p pada sampel Sirosis Hepatik dengan kontrol sehat secara individu	68
Gambar 16. Ekspresi relatif hsa-miR-130b-3p pada sampel Sirosis Hepatik dan KHS dengan kontrol individu sehat secara kelompok.....	69
Gambar 17. Analisis Pathway yang ditarget oleh hsa-miR-130b-3p. Warna merah dan coklat menunjukkan nilai p-value yang rendah ($p < 0,05$). Warna kuning muda menunjukkan nilai p-value yang tinggi ($p > 0,05$).	70
Gambar 18. Mekanisme persinyalan TGF- β	71
Gambar 19. Mekanisme gen TGF β R2 dalam <i>TGF-β signaling pathway</i>	73

Gambar 20. A) Mekanisme hsa-miR-130b-3p dalam mentarget TGF β R2 dalam penghambatan apoptosis melalui TGF- β signaling pathway. B) Prediksi ikatan hsa-miR-130b-3p terhadap TGF β R2 dengan MFE -22,3 kkal/mol berdasarkan STarMirDB (https://sfold.wadsworth.org/starmirDB.2021)	74
Gambar 21. Gen Myc dalam persinyalan TGF- β	76
Gambar 22. Gen Myc dalam jalur persinyalan Wnt pada regulasi KHS	76
Gambar 23. A) Mekanisme hsa-miR-130b-3p mentarget MYC dalam penghambatan proliferasi. B) Prediksi ikatan hsa-miR-130b-3p terhadap MYC dengan MFE -22,5 kkal/mol berdasarkan STarMirDB (https://sfold.wadsworth.org/starmirDB.php , 2021).....	77
Gambar 24. Peran hsa-miR-130b-3p dalam hallmark of cancer karsinoma hepatoseluler (Hanahan dan Weinberg, 2011).	77
Gambar 25. Kurva survival tingkat ekspresi hsa-miR-130b-3p pada Sirosis	79
Gambar 26. Kurva survival tingkat ekspresi hsa-miR-130b-3p pada KHS	80
Gambar 27. Studi metadata survival pasien KHS dengan tingkatan ekspresi hsa-miR-130b-3p.	81
Gambar 28. Prognosis TGF β R2 pada KHS (The Human Protein Atlas)	82
Gambar 29. Prognosis gen MYC pada KHS (The Human Protein Atlas).....	83
Gambar 30. Ekspresi hsa-miR-130b-3p pada progresivitas karsinoma hepatoseluler berdasarkan nilai <i>fold change</i>	85

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Jadwal Penelitian	98
Lampiran 2. Persetujuan Etik (<i>Ethical Clearance</i>).....	99
Lampiran 3. Format Informed Consent.....	100
Lampiran 4. Surat ijin koleksi sampel di RSUP Dr. Sardjito.....	104
Lampiran 5. Data hasil analisis Nanostring miRNA yang signifikan menggunakan nCounter miRNA Assay.....	105
Lampiran 6. Data hasil analisis Nanostring miRNA yang digunakan dalam penelitian menggunakan nCounter miRNA Assay.....	105
Lampiran 7. Data Klinis Sampel Sirosis Hepatik dan Karsinoma Hepatoseluler.....	106
Lampiran 8. Data kuantifikasi qRT-PCR hsa-miR-130b-3p pada sampel karsinoma hepatoseluler, sirosis hepatic, dan individu sehat.....	108
Lampiran 9. Data <i>fold change</i> hsa-miR-130b-3p pada karsinoma hepatoseluler dibandingkan dengan kontrol individu sehat...	117
Lampiran 10. Data <i>fold change</i> hsa-miR-130b-3p pada sirosis hepatik dibandingkan dengan kontrol individu sehat.....	117
Lampiran 11. Analisis KEGG TGF-beta signaling pathway.....	118
Lampiran 12. Analisis KEGG Karsinoma Hepatoseluler.....	119
Lampiran 13. Data untuk Analisis Kaplan-Meier sampel klinis.....	120
Lampiran 14. Database TCGA untuk Analisis Kaplan-Meier hsa-miR-130b-3p.....	125

DAFTAR SINGKATAN

ACVR1	Activin A receptor type 1
ACVR2B	Activin A Receptor Type 2B
AFP	Alpha fetoprotein
BAMBI	BMP And Activin Membrane Bound Inhibitor
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BMP6	Bone morphogenetic protein 6
BMPR2	Bone morphogenetic protein receptor type 2
Ct	Threshold cycle
EP300	Adenovirus E1A-associated cellular p300 transcriptional co-activator protein
FFPE	Fixed Formaline Parafin Embeded
GDC	Genomic Data Commons
GOT	Glutamic oxaloacetic transaminase
GPT	Glutamic pyruvate transaminase
INHBA	Inhibin Subunit Beta A
KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
KHS	Karsinoma Hepatoseluler
LTBP1	Latent-Transforming Growth Factor Beta Binding Protein 1
MYC	MYC Proto-Oncogene, BHLH Transcription Factor
NTC	No template control
PPP2R1A	Protein Phosphatase 2 Scaffold Subunit Alpha
qRT-PCR	Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction
RISC	RNA-induced Silencing Complex
SMAD4	SMAD family member 4
SMAD5	SMAD Family Member 5
SP1	Specificity protein 1
TCGA	The Cancer Genome Atlas Program
TGFBR2	Transforming growth factor beta receptor 2
ZFYVE9	Zinc finger FYVE-type containing 9