

DAFTAR ISI

| | |
|--|-----|
| HALAMAN JUDUL | i |
| HALAMAN PENGESAHAN | ii |
| PERNYATAAN | iii |
| PRAKATA..... | iv |
| DAFTAR ISI..... | vii |
| DAFTAR TABEL..... | ix |
| DAFTAR GAMBAR | x |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xi |
| INTISARI | xi |
| <i>ABSTRACT</i> | xii |
| BAB I PENDAHULUAN..... | 1 |
| I.1. Latar Belakang | 1 |
| I.2. Permasalahan..... | 7 |
| I.3. Tujuan Penelitian..... | 8 |
| I.4. Keaslian Penelitian..... | 8 |
| I.5. Manfaat Penelitian..... | 11 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 12 |
| I.1. Telaah Pustaka..... | 12 |
| I.1.1 Karsinoma Hepatoseluler (KHS)..... | 12 |
| I.1.2 MikroRNA..... | 19 |
| I.1.3 Biogenesis mikroRNA..... | 21 |
| I.1.4 Regulasi ekspresi gen oleh mikroRNA | 22 |
| I.1.5 MikroRNA plasma pada kanker | 23 |
| I.1.6 Kepentingan klinis miR-21 pada KHS | 25 |
| I.1.7 TGFBR2 | 29 |
| I.2. Kerangka Teori..... | 37 |
| I.3. Landasan Teori..... | 38 |
| I.4. Kerangka Konsep | 40 |
| I.5. Hipotesis..... | 41 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 42 |
| II.1. Jenis dan Desain Penelitian | 42 |
| II.2. Waktu dan Tempat Penelitian | 42 |
| II.3. Populasi dan Sampel Penelitian | 42 |
| II.4. Variabel Penelitian | 44 |
| II.5. Definisi Operasional..... | 45 |
| II.6. Bahan dan Alat Penelitian | 46 |
| II.7. Pelaksanaan Jalannya Penelitian | 48 |
| II.8. Analisis Data | 57 |
| II.9. Alur Penelitian..... | 60 |
| II.10. Jadwal Penelitian | 61 |
| BAB IV | 62 |
| III.1. Hasil Penelitian | 62 |
| III.1.1 Analisis <i>in silico</i> interaksi miR-21 dengan mRNA TGFBR2..... | 62 |
| III.1.2 Karakteristik Sampel Penelitian..... | 63 |

| | | |
|-------------------|---|-----|
| III.1.3 | Penentuan <i>Reference Gene</i> untuk Normalisasi Data qRT-PCR | 66 |
| III.1.4 | Kuantifikasi Ekspresi miR-21 dengan <i>Quantitative Realtime PCR</i> | 69 |
| III.1.5 | Analisis Ekspresi miR-21 Individu | 72 |
| III.1.6 | Analisis Statistik Komparatif Ekspresi miR-21 | 73 |
| III.1.7 | Subanalisis Statistik Ekspresi miR-21 Berdasarkan Karakteristik Sampel | 74 |
| III.1.8 | Kuantifikasi Ekspresi mRNA TGFBR2 dengan <i>Quantitative Realtime PCR</i> ... | 76 |
| III.1.9 | Analisis Statistik Komparatif Ekspresi mRNA TGFBR2..... | 79 |
| III.1.10 | Analisis Statistik Korelasi Ekspresi miR-21 dengan mRNA TGFBR2..... | 80 |
| III.2. | Pembahasan..... | 81 |
| III.2.1 | Karakteristik Pasien Karsinoma Hepatoseluler | 81 |
| III.2.2 | Analisis Ekspresi miR-21 | 86 |
| III.2.3 | Analisis Ekspresi mRNA TGFBR2 | 96 |
| III.2.4 | Keterbatasan Penelitian..... | 104 |
| BAB V | | 107 |
| IV.1. | Kesimpulan..... | 107 |
| IV.2. | Saran..... | 107 |
| IV.3. | Ringkasan..... | 108 |
| Latar Belakang | | 108 |
| Tinjauan Pustaka | | 110 |
| Landasan Teori | | 110 |
| Cara Penelitian | | 112 |
| Desain | | 112 |
| Sampel Penelitian | | 113 |
| Sintesis cDNA | | 113 |
| Hasil | | 115 |
| Daftar Pustaka | | 124 |
| LAMPIRAN | | 132 |

DAFTAR TABEL

| | |
|--|-----|
| Tabel 1. Keaslian Penelitian | 8 |
| Tabel 2. Klasifikasi KHS berdasarkan BCLC | 19 |
| Tabel 3. Primer untuk reaksi RT q PCR | 48 |
| Tabel 4. Komposisi Reagen qRT-PCR mRNA TGFBR2 dan ACTB | 56 |
| Tabel 5. Program qRT-PCR mRNA TGFBR2 dan ACTB | 56 |
| Tabel 6. Jadwal Penelitian | 61 |
| Tabel 7. Karakteristik demografi sampel KHS | 65 |
| Tabel 8. Uji normalitas dan uji komparasi <i>Cq</i> miR-16 dan <i>Cq</i> ACTB pada sampel KHS dan kontrol sehat | 69 |
| Tabel 9. Hasil analisis <i>melt curve</i> dengan <i>Biorad CFX Manager™ Software</i> pada ekspresi miR-21 dan miR-16..... | 70 |
| Tabel 10. Rerata ekspresi relatif miR-21 dan nilai <i>fold change</i> pada sampel plasma KHS terhadap plasma kontrol sehat | 71 |
| Tabel 11. Frekuensi ekspresi miR-21 berdasarkan karakter pasien KHS..... | 73 |
| Tabel 12. Uji normalitas dan uji komparatif data ekspresi relatif miR-21 pada sampel plasma KHS | 74 |
| Tabel 13. Subanalisis statistik ekspresi miR-21 berdasarkan karakteristik sampel..... | 75 |
| Tabel 14. Hasil analisis <i>melt curve</i> dengan <i>Biorad CFX Manager™ Software</i> pada ekspresi mRNA TGFBR2 dan ACTB | 77 |
| Tabel 15. Rerata ekspresi relatif mRNA TGFBR2 dan nilai <i>fold change</i> pada sampel plasma KHS dan plasma kontrol sehat | 78 |
| Tabel 16. Uji normalitas dan <i>Mann Whitney</i> data ekspresi relatif mRNA TGFBR2 | 80 |
| Tabel 17. Hasil uji korelasi antara ekspresi relatif miR-21 dengan ekspresi mRNA TGFBR2 pada plasma darah pasien KHS | 80 |
| Tabel 18. MikroRNA yang meregulasi ekspresi mRNA TGFBR2 | 100 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|----|
| Gambar 1. Mekanisme hepatokarsinogenesis..... | 15 |
| Gambar 2. Biogenesis mikroRNA | 22 |
| Gambar 3. Mekanisme biogenesis miRNA eksosomal..... | 24 |
| Gambar 4. Jalur persinyalan TGF- β | 31 |
| Gambar 5. Struktur dan domain TGFBR2..... | 32 |
| Gambar 6. Kerangka Teori | 37 |
| Gambar 7. Kerangka Konsep..... | 40 |
| Gambar 8. Alur Penelitian | 60 |
| Gambar 9. Sekuens basa nukleotida 3'UTR mRNA TGFBR2 dengan posisi target penempelan miR-21 | 62 |
| Gambar 10. Struktur dupleks miR-21 dengan posisi penempelan di 3'UTR region mRNA TGFBR2 beserta nilai MFEnya..... | 63 |
| Gambar 11. Kurva amplifikasi dan <i>melt peak</i> kandidat <i>reference gene</i> | 67 |
| Gambar 12. Kurva amplifikasi miR-21 dan miR-16 hasil qRT-PCR sampel plasma pasien KHS dan kontrol sehat | 70 |
| Gambar 13. Ekspresi relatif miR-21 pada plasma pasien KHS dan kontrol sehat | 71 |
| Gambar 14. Kurva amplifikasi mRNA TGFBR2 dan mRNA ACTB hasil qRT-PCR sampel plasma pasien KHS dan kontrol sehat..... | 77 |
| Gambar 15. Ekspresi relatif mRNA TGFBR2 pada plasma pasien KHS dan kontrol sehat ... | 78 |

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. *Ethical Clearance* Penelitian
- Lampiran 2. *Informed Consent*
- Lampiran 3. Ekspresi Relatif miR-21
- Lampiran 4. Ekspresi Relatif mRNA TGFBR2
- Lampiran 5. Data *Fold Change* miR-21
- Lampiran 6. Output SPSS Uji Stabilitas miR-16 sebagai *Reference Gene*
- Lampiran 7. Output SPSS Uji Komparatif *MiR-21*
- Lampiran 8. Output SPSS Uji Stabilitas ACTB sebagai *Reference Gene*
- Lampiran 9. Output SPSS Uji Komparatif mRNA ACTB
- Lampiran 10. Output SPSS Uji Korelasi