

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR 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. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Keaslian Penelitian	5
1.5. Manfaat Penelitian	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA, LANDASAN TEORI, KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS	8
2.1. TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1.1. Karsinoma Hepatoseluler	8
2.1.2. Sirosis	11
2.1.3. Eksosom	12
2.1.4. <i>Liquid Biopsy</i>	16
2.1.5. MicroRNA	19
2.1.6. Biogenesis MicroRNA	21
2.1.7. Ekspresi Abnormal miRNA pada Kanker	22
2.1.8. MicroRNA-155-5p	23
2.1.9. Jalur TGF- β	26
2.1.10. Nanostring	29
2.1.11. qPCR	30
2.2. LANDASAN TEORI	31
2.3. KERANGKA TEORI	35
2.4. KERANGKA KONSEP	36
2.5. HIPOTESIS	36
BAB III. METODE PENELITIAN	37
3.1. Rancangn Penelitian	37
3.2. Jumlah Sampel Penelitian	37
3.3. Variabel Penelitian	38
3.4. Definisi Operasional	39
3.5. Alat dan Bahan	40
3.6. Cara Kerja	41

3.7. Alur Penelitian	53
BAB IV. HASIL PENELITIAN & PEMBAHASAN	54
4.1. Profil Ekspresi Mikro RNA dengan Analisis Nanostring	54
4.2. Karakteristik Sampel Penelitian	58
4.3. Kuantifikasi Ekspresi Relatif hsa-miR-155-5p	63
4.4. Peran hsa-miR-155-5p pada Karsinoma Hepatoseluler	67
4.5. Prediksi Prognosis Mikro RNA pada Karsinoma Hepatoseluler ...	75
4.6. Analisis Ekspresi hsa-miR-155-5p Terhadap Progresivitas Karsinoma Hepatoseluler	77
BAB V. PENUTUP	80
5.1. Kesimpulan	80
5.2. Saran	80
DAFTAR PUSTAKA	81
LAMPIRAN	90

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian	5
Tabel 2. Karakteristik demografi & klinikopatologis sampel sirosis dan karsinoma hepatoseluler	61
Tabel 3. Nilai ekspresi relatif hsa-miR-155-5p pada sampel sirosis dibandingkan dengan rerata kontrol sehat	66
Tabel 4. Nilai fold change ekspresi relatif hsa-miR-155-5p pada sampel sirosis dengan kontrol sehat secara rerata kelompok	67
Tabel 5. Nilai ekspresi relatif hsa-miR-155-5p pada sampel KHS dibandingkan dengan rerata kontrol sehat	68
Tabel 6. Nilai fold change ekspresi relatif hsa-miR-155-5p pada sampel KHS dengan kontrol sehat secara rerata kelompok	69

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Progresi karsinoma hepatoseluler	10
Gambar 2. Klasifikasi <i>Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)</i>	12
Gambar 3. Struktur dan kandungan eksosom	14
Gambar 4. Biogenesis eksosom	16
Gambar 5. Fungsi eksosom pada penyakit	17
Gambar 6. <i>Liquid biopsy</i> sebagai biomarker pada kanker	19
Gambar 7. miRNA berperan sebagai onkogen	21
Gambar 8. Mekanisme biogenesis miRNA	22
Gambar 9. Diagram skematis dari miR-155-5p dalam perkembangan KHS dengan menekan PTEN melalui Jalur PI3K/Akt	25
Gambar 10. Representatif dari oncomir pada KHS salah satunya adalah miR-155	27
Gambar 11. Jalur TGF- β yang berperan sebagai supresor maupun promotor pada Tumor	30
Gambar 12. Jalur TGF- β pada perkembangan KHS	31
Gambar 13. Desain Nanostring terdapat Capture probe dan reporter probe yang menempel dengan mRNA target	32
Gambar 14. Kerangka teori	37
Gambar 15. Kerangka Konsep	38
Gambar 16. Alur penelitian	55
Gambar 17. Heatmap hasil analisis nSolver 4.0. menunjukkan level ekspresi miRNA dimana downregulated (merah) dan upregulated (hijau)	57
Gambar 18. <i>Heatmap</i> hasil analisis nSolver 4.0. menunjukkan level ekspresi miRNA dimana <i>downregulated</i> (merah) dan <i>upregulated</i> (hijau)	58
Gambar 19. Heterogenitas pada KHS	60
Gambar 20. Nilai <i>fold change</i> ekspresi relatif hsa-miR-155-5p pada sampel sirosis dengan kontrol sehat secara individu	66
Gambar 21. Nilai <i>fold change</i> ekspresi relatif hsa-miR-155-5p pada sampel KHS dengan kontrol sehat secara individu	68

Gambar 22. Ekspresi relatif hsa-miR-155-5p pada sampel Sirosis Hepatik dan KHS dengan kontrol individu sehat secara kelompok	70
Gambar 23. Jalur persinyalan yang ditarget oleh hsa-miR-155-5p. Warna merah dan coklat menunjukkan nilai p-value rendah ($p < 0,05$)	71
Gambar 24. Proses regulasi gen THBS1 terhadap tumorigenesis pada kanker hepatoseluler (KHS). (A) Proses normal regulasi gen THBS1 dalam menekan proses proliferasi. (B) Proses Penekanan ekspresi gen THBS1 oleh Hsa-miR-155-5p	72
Gambar 25. Ikatan <i>Hsa-miR-155-5p</i> terhadap sekuens THBS1	73
Gambar 26. Proses regulasi gen SMAD3 terhadap tumorigenesis pada kanker hepatoseluler (KHS). (A) Proses normal regulasi gen SMAD3 dalam menekan proses proliferasi. (B) Proses Penekanan ekspresi gen SMAD3 oleh Hsa-miR-155-5p	75
Gambar 27. Ikatan <i>Hsa-miR-155-5p</i> terhadap sekuens SMAD3	76
Gambar 28. Interaksi hsa-miR-155-5p dengan gen targetnya dalam berbagai proses biologis	78
Gambar 29. Peran hsa-miR-155-5p pada <i>hallmark of cancer</i> di KHS	78
Gambar 30. Kurva survival tingkat ekspresi hsa-miR-155-5p pada sirosis dan KHS	80
Gambar 31. Ekspresi hsa-miR-155-5p terhadap progresivitas sirosis menuju karsinoma hepatoseluler berdasarkan nilai <i>fold change</i>	81

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Jadwal Penelitian	94
Lampiran 2. Persetujuan Etik (<i>Ethical Clearance</i>)	95
Lampiran 3. Format Informed Consent	96
Lampiran 4. Surat ijin koleksi sampel di RSUP Dr. Sardjito	100
Lampiran 5. Data hasil analisis Nanostring miRNA yang signifikan menggunakan nCounter miRNA Assay	101
Lampiran 6. Data hasil analisis Nanostring miRNA yang digunakan dalam penelitian menggunakan nCounter miRNA Assay	101
Lampiran 7. Data Klinis Sampel Sirosis Hepatik dan Karsinoma Hepatoseluler	102
Lampiran 8. Database TCGA untuk Analisis Kaplan-Meier hsa-miR-155-5p	104
Lampiran 9. Data Analisis Kaplan Meier sampel klinis	106
Lampiran 10. Analisis KEGG TGF-beta signaling pathway	109

DAFTAR SINGKATAN

AFP	Alpha fetoprotein
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
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
HSC	Hepatic Stellate Cells
KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
KHS	Karsinoma Hepatoseluler
LBTP1	Latent-Transforming Growth Factor Beta Binding Protein 1
MKP2	Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatase 2
qRT-PCR	Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction
RISC	RNA-induced Silencing Complex
SC	Stellate Cel
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
TIMPs	The Tissue Inhibitors Of Metalloproteinases
VEGF	Vascular endothelial growth factor