SKRIPSI

IN SILICO: IDENTIFIKASI *MICRORNA* SEBAGAI *BIOMARKER* DERAJAT DIFERENSIASI PADA *HEPATOCELLULAR CARCINOMA* (HCC)

SHADIQAH

I1011221053

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS TANJUNGPURA

PONTIANAK

2025

SKRIPSI

IN SILICO: IDENTIFIKASI *MICRORNA* SEBAGAI *BIOMARKER* DERAJAT DIFERENSIASI PADA *HEPATOCELLULAR CARCINOMA* (HCC)

SHADIQAH

I1011221053

Skripsi
disusun sebagai salah satu syarat untuk
memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS TANJUNGPURA

PONTIANAK

2025

IN SILICO: IDENTIFIKASI _MICRORNA_ SEBAGAI _BIOMARKER_ DERAJAT DIFERENSIASI PADA _HEPATOCELLULAR CARCINOMA_ (HCC)

Tanggung Jawab Yuridis Material Pada

SHADIQAH
I1011221053

Disetujui oleh:

Pembimbing I	Pembimbing II
dr. Siti Aisyah, M.Ked (PA), Sp.PA	dr. Sari Eka Pratiwi, M.Biomed
NIP.-	NIP. 198707012014042001
Penguji I	**Penguji II**
dr. Poppy Novitarini, M.Ked(An), Sp.An-TI	dr. Ridha Ulfah, M. Epid
NIP. 197711302006042010	NIP. 198911162019032016

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura

dr. Ita Armyanti, M.Pd.Ked
NIP. 198110042008012011

SURAT KEPUTUSAN

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
NOMOR 0556/UN22.9/TD.06/2025

Tentang:

Penetapan Dosen Penguji Tugas Akhir (Skripsi)
Mahasiswa Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura

Atas Nama: Shadiqah
Tanggal: 24 Januari 2025

TIM PENGUJI SKRIPSI

JABATAN	NAMA	GOL	TANDA TANGAN
1. KETUA	dr. Siti Aisyah, M.Ked (PA), Sp.PA NIP.-	-	
2. SEKRETARIS	dr. Sari Eka Pratiwi, M.Biomed NIP. 198707012014042001	III/c	
3. PENGUJI I	dr. Poppy Novitarini, M.Ked(An), Sp.An-TI NIP. 197711302006042010	IV/b	
4. PENGUJI II	dr. Ridha Ulfah, M. Epid NIP. 198911162019032016	III/b	

IN SILICO: IDENTIFIKASI *MICRORNA* SEBAGAI *BIOMARKER* DERAJAT DIFERENSIASI PADA *HEPATOCELLULAR CARCINOMA* (HCC)

Shadiqah[1]; dr. Siti Aisyah[2]; dr. Sari Eka Pratiwi[3]

INTI SARI

Latar Belakang. *Hepatocellular Carcinoma* merupakan penyebab kematian tertinggi ketiga akibat kanker di seluruh dunia. Prognosis yang buruk pada HCC berkaitan dengan derajat diferensiasinya. HCC derajat tinggi memiliki risiko kekambuhan yang lebih tinggi dibandingkan HCC derajat rendah. Melalui analisis *in silico* yang dilakukan secara sistematis dan integratif diharapkan dapat mengidentifikasi *microRNA* sebagai *biomarker* yang dapat membedakan derajat diferensiasi pada HCC. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk menentukan tipe microRNA yang potensial sebagai *biomarker* yang membedakan derajat diferensiasi (*well, moderately, poorly*) pada *Hepatocellular Carcinoma* (HCC). **Metodologi.** Penelitian ini merupakan penelitian observasional studi analitik melalui analisis in silico dan eksperimen *in silico*. Data diperoleh dari dbDMEC dengan desain penelitian *high grade vs low grade*. MiRNA yang mengalami peningkatan ekspresi secara signifikan dianalisis menggunakan *CancerMIRNome*. Analisis lanjutan berupa prediksi gen target dan analisis jalur fungsional melalui *EnrichR* dan *ShinyGO*. **Hasil.** Pada tahap awal, ditemukan 3 kandidat miRNA. Hsa-miR-18a dan hsa-miR-483-3p mengalami peningkatan ekspresi pada derajat diferensiasi sedang dibandingkan derajat diferensiasi baik. Hsa-miR-1181 dan mengalami peningkatan ekspresi pada derajat diferensiasi buruk dibandingkan derajat diferensiasi baik. **Kesimpulan.** Berdasarkan nilai signifikansi dan nilai AUC diperoleh hsa-miR-18a-5p sebagai kandidat *microRNA* yang potensial sebagai biomarker untuk membedakan derajat diferensiasi sedang dengan derajat diferensiasi baik pada HCC.

Kata Kunci: *microRNA*, *biomarker*, prognosis, *hepatocellular carcinoma*, *derajat diferensiasi*, *in silico*

---

1) Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat

2) Departemen Biologi dan Patobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Kalimantan Barat

3) Laboratorium Patologi Anatomi, Rumah Sakit Yarsi, Kalimantan Barat

IN SILICO: IDENTIFICATION OF MICRORNA AS BIOMARKER FOR DIFFERENTIATION GRADES IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

Shadiqah[1]; dr. Siti Aisyah[2]; dr. Sari Eka Pratiwi[3]

ABSTRACT

Background. *Hepatocellular Carcinoma is the third leading cause of death from cancer worldwide. The poor prognosis of HCC is related to its degree of differentiation. High-grade of HCC has a higher risk of recurrence than low-grade HCC. Through in silico analysis conducted systematically and integratively, it is expected to identify microRNA as a biomarker that can distinguish the degree of differentiation in HCC.* ***Objective.*** *This study aims to determine the type of microRNA that is potential as a biomarker that distinguishes the differentiation grades (well, moderately, poorly) in Hepatocellular Carcinoma (HCC).* ***Metodology.*** *This research is an observational analytical study through in silico analysis and in silico experiments. Data were obtained from dbDMEC with a high grade vs low grade research design. MiRNAs that have significantly increased expression were analyzed using CancerMIRNome. Further analysis in the form of target gene prediction and functional pathway analysis through EnrichR and ShinyGO.* ***Results.*** *At the initial stage, 3 candidate miRNAs were found. Hsa-miR-18a and hsa-miR-483-3p had increased expression in moderate differentiation compared to good differentiation. Hsa-miR-1181 and had increased expression in the poor degree of differentiation compared to the good degree of differentiation.* ***Conclusion.*** *Based on the significance value and AUC value, hsa-miR-18a-5p is obtained as a potential microRNA candidate as a biomarker to distinguish moderate differentiation degree from good differentiation degree in HCC.*

Keyword*: microRNA, biomarker, prognosis, hepatocellular carcinoma, grade, differentiation, in silico*

---

1) *Medical Study Program, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, West Kalimantan.*

2) *Department of Biology and Pathobiology, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, West Kalimantan*

3) *Laboratory of Anatomical Pathology, Yarsi Hospital, West Kalimantan*

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur bagi Allah SWT yang telah menciptakan alam semesta, mengizinkan hamba-Nya untuk menjalani kehidupan di dunia sebagai seorang manusia dengan sebaik-baiknya. Dengan berkat rahmat dan pertolongan-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul "*In Silico*: Identifikasi *MicroRNA* sebagai Biomarker Derajat Diferensiasi pada *Hepatocellular Carcinoma* (HCC)". Dalam proses penulisan ini, penulis menyadari bahwa skripsi bukan hanya tentang penulisan, tapi sebuah perjalanan yang di dalamnya ada perjuangan, doa, dan pembelajaran bermakna mengenai kehidupan. Skripsi ini tentu tidak hanya melibatkan diri penulis sendiri, tapi diiringi perjalanannya oleh bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Rasulullah SAW pembawa cahaya bagi umatnya sampai akhir zaman, dan Abah Guru Zaini yang selalu mengiringi langkah penulis dengan doa dan kasih sayang dalam menjalani kehidupan.
2. Kedua orang tua, yaitu abah dan mama yang senantiasa mendukung dan menyayangi penulis, tanpa pernah meminta balasan atas setiap perjuangan dan pengorbanan yang telah diberikan kepada anaknya. Terima kasih atas curahan doa yang tidak terkira banyaknya, mengiringi langkah penulis dalam setiap proses kehidupan. Laki-laki penting kedua setelah Abah, yaitu abang yang menyayangi dan selalu mendukung impian penulis, kakak yang sedari kecil menjadi sahabat paling setia, kak Mia, bang Sandi, kedua adik perempuan, Rahman, Zaini, dan Zein.
3. dr. Ita Armyanti, M.Pd.Ked, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
4. dr. Iit Fitrianingrum, M.Biomed, selaku Ketua Bagian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
5. dr. Sari Eka Pratiwi, M. Biomed, Ketua Program Studi S1 Pendidikan Dokter dan dosen pembimbing kedua yang memberikan banyak bantuan, kesempatan, dan kemudahan bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.

6. dr. Siti Aisyah, M.(ked), Sp.PA, selaku pembimbing pertama yang memberikan arahan, dukungan, motivasi, dan meluangkan waktu dalam proses menyelesaikan skripsi ini.
7. dr. Poppy Novitarini, M.Ked(An), Sp.An-TI, Subsp M.N(K), selaku penguji pertama yang telah memberikan saran dan arahan dalam penulisan skripsi ini.
8. dr. Ridha Ulfah, M.Epid, selaku penguji kedua yang telah memberikan saran dan arahan dalam penulian skripsi ini.
9. dr. Rini Andriani, Sp. A, selaku pembimbing akademik yang memberikan dukungan, motivasi, dan memberikan nilai-nilai penting sebagai mahasiswi dan calon dokter di masa depan.
10. Teman-teman Lemukutan, yaitu Lala, Rahmah, Hengki, dan Shidqey yang membersamai penulis dalam proses berkembang, belajar, dan memberikan nilai-nilai kehidupan untuk terus memperbaiki diri serta menggapai mimpi.
11. Tim GG Kanker, yaitu Eben dan Carissa yang membersamai perjuangan penulis, dan Feli yang menemani proses belajar dan menyususun skripsi ini.
12. Meri, Tika, Revi, Marwa, Iqlima, Jihan, Naurah dan seluruh keluarga arteries yang telah memberikan dukungan dan membersamai dari awal perkuliahan hingga hari ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari kata sempurna sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran untuk memperbaiki segala kekurangannya. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat dalam ilmu kedokteran dan kesehatan.

Pontianak, 15 Januari 2025

Penulis,

Shadiqah

I1011221053

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL ..... **i**

HALAMAN PENGESAHAN ..... **ii**

SURAT KEPUTUSAN ..... **iii**

INTI SARI ..... **iv**

ABSTRACT ..... **v**

KATA PENGANTAR ..... **vi**

DAFTAR ISI ..... **viii**

DAFTAR GAMBAR ..... **xii**

DAFTAR TABEL ..... **xiv**

DAFTAR SINGKATAN ..... **xvi**

BAB I **1**

1.1 Latar Belakang 1

1.2 Rumusan Masalah 3

1.3 Tujuan Penelitian 3

1.3.1 Tujuan Umum 3

1.3.1 Tujuan Khusus 3

1.4 Manfaat Penelitian 4

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti 4

1.4.2 Manfaat di Bidang Kesehatan 4

1.4.3 Manfaat Bagi Peneliti Lain 4

1.5 Keaslian Penelitian 5

BAB II **7**

2.1 *Hepatocellular Carcinoma* 7

2.1.1 Definisi 7

2.1.2 Epidemiologi 7
2.1.3 Etiologi 8
2.1.4 Patomekanisme 8
2.1.5 Derajat Diferensiasi 11
2.1.6 Diagnosis 12
2.2 *MicroRNA* 13
2.2.1 Definisi 13
2.2.2 Biogenesis 13
2.2.3 Fungsi 14
2.2.4 Peran pada kanker 15
2.2.5 Peran pada HCC 15
2.2.6 Peran miRNA pada Derajat Diferensiasi HCC 16
2.3 Biomarker 16
2.4 *In Silico* 17
2.4.1 Definisi 17
2.4.2 dbDEMC 3.0 17
2.4.3 *Gene Expression Omnibus* 18
2.4.4 *R Shiny tool* 18
2.4.5 *Orange Data Mining* 19
2.4.6 *Microsoft Excel* 20
2.4.7 *MiRNATissueAtlas* 20
2.4.8 *CancerMIRNome* 22
2.4.9 MirDIP 22
2.4.10 *MiRPathDB* 2.0 23
2.4.11 *TargetScanHuman* 24

2.4.12 GEPIA2 24
2.4.13 *Bioinformatics and Evolutionary Genomics* 25
2.4.14 KEGG 25
2.4.15 *Enrich*R 26
2.5 Kerangka Teori 27
2.6 Kerangka Konsep 28
2.7 Hipotesis 28
BAB III 29
3.1 Rancangan Penelitian 29
3.1.1 Desain Penelitian 29
3.1.2 Waktu dan Tempat Penelitian 29
3.2 Subjek Penelitian 29
3.2.1 Populasi Target 29
3.2.2 Sampel 29
3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi 29
3.3.1 Kriteria Inklusi 29
3.3.2 Kriteria Eksklusi 30
3.4 Variabel Penelitian 30
3.4.1 Variabel Bebas 30
3.4.2 Variabel Terikat 30
3.5 Definisi Operasional 30
3.6 Instrumen Penelitian 32
3.6.1 Alat 32
3.6.2 Bahan 33
3.7 Tahapan Penelitian 33

3.8 Analisis Data 34
3.9 Alur Penelitian 35
3.10 Etika Penelitian 36
3.11 Jadwal Penelitian 36
BAB IV 37
4.1 Hasil Penelitian 37
4.1.1 Identifikasi miRNA yang membedakan derajat diferensiasi pada *Hepatocellular Carcinoma* (HCC) 39
4.1.2 Identifikasi ekspresi dan spesifisitas miRNA pada jaringan hati 42
4.1.3 *Moderately vs well* 43
4.1.4 *Poorly vs well* 52
4.1.4.1 Hsa-miR-483-3p 52
4.2 Pembahasan 55
4.3 Keterbatasan Penelitian 61
BAB V 62
5.1 Kesimpulan 62
5.2 Saran 63
DAFTAR PUSTAKA 64
LAMPIRAN 69

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Perkembangan HCC 10
Gambar 2.2 Mekanisme Hepatokarsinogenesis HCC 10
Gambar 2.3 Algoritma Diagnosis HCC 12
Gambar 2.4 Biogenesis microRNA 13
Gambar 2.5 Tampilan dbDMEC 3.0 18
Gambar 2.6 Tampilan GEO2R 18
Gambar 2.7 *Volcano plot* DEM pada kanker serviks dan kanker kolorektal 19
Gambar 2.8 Tampilan *Orange Data Mining* 20
Gambar 2.9 Tampilan web dan hasil umum *miRNATissueAtlas* 21
Gambar 2.10 Hasil kueri *microRNA* pada *CancerMIRNome* 22
Gambar 2.11 Overview pemrosesan set data miRNA dan ekspresi gen 23
Gambar 2.12 Tampilan miRPathDB 23
Gambar 2.13 Tampilan *TargetScanHuman* 24
Gambar 2.14 Contoh hasil dari GEPIA2 24
Gambar 2.15 Diagram *Venn* Gen Terkait Hsa-miR-1290 25
Gambar 2.16 KEGG Gen Target Hsa-miR-1290 26
Gambar 2.17 Penyakit yang Dipengaruhi oleh Gen Target Hsa-miR-1246 26
Gambar 2.18 Kerangka Teori 27
Gambar 2. 19 Kerangka Konsep 28
Gambar 3.1 Alur Penelitian 35
Gambar 4.1 Alur pemilihan data 37
Gambar 4.2 Tampilan ekspresi miRNA *Hepatocellular Carcinoma* (HCC). 41
Gambar 4.3 Visualisasi signifikansi hsa-miR-18a-3p 44
Gambar 4.4 Kurva ROC hsa-miR-18a-3p 44
Gambar 4.5 Visualisasi signifikansi hsa-miR-18a-5p 46
Gambar 4.6 Kurva ROC hsa-miR-18a-5p 46
Gambar 4.7 Irisan gen target hsa-miR-18a-5p 47
Gambar 4.8 Jalur fungsional hsa-miR-18a-5p 49
Gambar 4.9 Jalur pensinyalan yang dipengaruhi gen target hsa-miR-18a-5p 50

Gambar 4.10 Diagram jalur pensinyalan gen target hsa-miR-18a-5p 51
Gambar 4.11 Visualisasi signifikansi hsa-miR-483-3p 52
Gambar 4.12 Kurva ROC hsa-miR-483-3p 52
Gambar 4.13 Visualisasi signifikansi hsa-miR-1181 54
Gambar 4.14 Kurva ROC hsa-miR-1181 54

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian 5
Tabel 2.1 Mutasi gen pada HCC 9
Tabel 2.2 Sistem Derajat Diferensiasi WHO 11
Tabel 2.3 Sistem Derajat Diferensiasi Edmondson-Steiner 11
Tabel 3.1 Definisi Operasional 30
Tabel 4.1 Sampel Penelitian 38
Tabel 4.2 Kandidat miRNA 42
Tabel 4.3 Nilai *average expression* miRNA pada jaringan hati 43

LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Lolos Kaji Etik 69
Lampiran 2 Gen Target hsa-miR-18a-5p..... 70
Lampiran 3 Gen Target Jaringan hsa-miR-18a-5p 70
Lampiran 4 Gen Target Penyakit hsa-miR-18a-5p..... 73

DAFTAR SINGKATAN

Globocan	: *Global Burden of Cancer*
HCC	: *Hepatocellular Carcinoma*
miRNA	: *MicroRNA*
mRNA	: *MesengerRNA*
WHO	: *World Health Organization*
pre-miRNA	: *precursor* miRNA
DGCR8	: *DiGeorge Syndrome Critical Region* 8
miRISC	: *miRNA-induced silencing complex*
NAFLD	: *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*
ALD	: *Alcoholic Liver Disease*
OncomiR	: miRNA *procancerogenik*
CEUS	: *Contrast-Enhanced Ultrasonography*
Gd-EOB-DTPA	: *Gadolinium Ethoxybenzyl Diethyenetriamine Pentaacetic Acid*
PIVKA-II	: *Proteins Induced by Vitamin K Absence-II*
DEMs	: *differerentially expressed miRNAs*
dbDMEC	: *Database of Differentially Expressed MiRNAs in human Cancers*
KEGG	: *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker menyebabkan 3 dari 10 kematian dini akibat penyakit tidak menular di dunia. Berdasarkan data *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) tahun 2022, terdapat hampir 20 juta kasus dan 9,7 juta kematian akibat kanker di seluruh dunia. Insidensi kanker diprediksi akan mencapai 35 juta pada tahun 2050, peningkatan kasus sebesar 77% dibandingkan tahun 2022.[1] Angka mortalitas di Indonesia akibat kanker sebesar 242.988.[2]

Salah satu kanker dengan angka kematian tertinggi adalah kanker hati. Kanker hati menempati peringkat ketiga sebagai penyebab kematian akibat kanker dan keenam terkait insidensi di seluruh dunia. Data GLOBOCAN tahun 2022, memperkirakan terdapat 865.000 kasus baru dan 757.948 kematian akibat kanker hati. Sekitar 75%-85% kasus kanker hati primer adalah *Hepatocellular Carcinoma* (HCC).[1] Di Indonesia, insidensi kanker hati menempati peringkat kelima dengan 23.805 kasus baru dan peringkat kedua terkait mortalitas yang menyebabkan 23.383 kematian.[2] Insidensi HCC lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita dengan rasio 2.8:1.[3] Pada tahun 2025 diprediksi insidensi HCC menjadi lebih dari satu juta jiwa setiap tahunnya.[1] HCC terutama disebabkan oleh sirosis dan penyakit hati kronis akibat infeksi Virus Hepatitis B maupun Virus Hepatitis C, dapat juga disebabkan oleh konsumsi alkohol, dan paparan aflatoxin.[3]

Berdasarkan *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), tingkat kelangsungan hidup 5 tahun HCC hanya 22% pada semua kombinasi stadium SEER.[4] Insidensi dan prevalensi HCC tertinggi berada di wilayah Asia Timur, Afrika Utara, dan Asia Tenggara.[5] HCC memiliki prognosis yang buruk karena mudah kambuh dan mengalami metastasis. Penelitian menunjukkan bahwa kekambuhan HCC berhubungan erat dengan derajat diferensiasinya.[6] Informasi mengenai derajat diferensiasi penting untuk mengurangi pertumbuhan tumor,

meningkatkan penyembuhan, menilai risiko kekambuhan, dan merencanakan perawatan pasien.[7] HCC derajat tinggi memiliki risiko kekambuhan yang lebih tinggi dibandingkan HCC derajat rendah. Kasus HCC dengan lesi terisolasi yang berukuran ≤2 cm memiliki tingkat kelangsungan hidup bebas kekambuhan selama 3 dan 5 tahun untuk HCC derajat diferensiasi rendah yaitu 64% dan 50%, sedangkan untuk HCC dengan derajat diferensiasi tinggi hanya 39% dan 29%.[6]

Standar penegakan diagnosis kanker hati primer memerlukan metode invasif melalui biopsi hati. Keterbatasan dari metode ini adalah risiko kesalahan pengambilan sampel dan subjektivitas penilaian patologis.[8] Keterbatasan ini dapat dilengkapi dengan mengembangkan suatu biomarker. Biomarker adalah indikator terukur dari suatu keadaan abnormal pada tubuh yang dapat dideteksi secara cepat dan dapat menunjukkan tingkat keparahan suatu penyakit. Biomarker dapat digunakan untuk penilaian diagnosis, prognostik, serta pengobatan penyakit.[7] Salah satu biomarker yang dapat digunakan adalah *microRNA*. Dalam tubuh manusia, miRNA berperan penting dalam regulasi gen melalui pemasangan basa pada mRNA. Sebagian besar miRNA bermigrasi ke luar sel sehingga dapat ditemukan di cairan tubuh, seperti darah dan cairan lain melalui kerusakan jaringan, apoptosis, dan nekrosis. Studi menunjukkan bahwa *microRNA* memiliki aksebilitas, spesifitas, dan sensitivitas yang tinggi, sehingga memenuhi sebagian besar kriteria yang diperlukan untuk menjadi biomarker yang ideal.[9] Peran *microRNA* terhadap kanker berkaitan dengan proliferasi sel, invasi jaringan, ketidakstabilan genom, angiogenesis, metastasis, dan onkogenesis.[10] Ekspresi *microRNA* spesifik yang abnormal terlibat dalam progresi kanker telah diidentifikasi melalui berbagai jaringan normal dan kanker.[11]

Studi profil *microRNA* sebagai *biomarker* semakin berkembang dengan menggunakan pendekatan bioinformatika, salah satunya melalui penelitian berbasis *in silico*. *In silico* memanfaatkan teknologi komputasi dan *database* untuk analisis dan simulasi biologis.[12] Mengingat patogenesis kanker yang bersifat kompleks dan melibatkan berbagai kegagalan molekuler, penelitian mengenai mekanisme molekuler perkembangan kanker telah menjadi inti dari penelitian kanker yang

dapat memberikan dasar ilmiah. Hal ini dapat digunakan untuk mengembangkan strategi pencegahan dan pengobatan pasien kanker.[3,13]

Penelitian sebelumnya menunjukkan peran *microRNA* sebagai biomarker diagnosis yang signifikan, dan terlibat dalam regulasi gen target serta jalur sekunder pada HCC. Prahesti, S.N tahun 2023, mengidentifikasi tiga *microRNA* yang mengalami peningkatan ekspresi tertinggi pada HCC, diantaranya Hsa-miR-501, Hsa-miR-362, dan Hsa-miR-10b.[14] Ketiga *microRNA* ini dapat digunakan sebagai *biomarker* untuk deteksi dini pada HCC. Akan tetapi, belum dapat menentukan derajat diferensiasi pada HCC.

Dalam penelitian ini, akan dilakukan analisis sistematis dan integratif dengan membandingkan profil ekspresi *microRNA* pada derajat diferensiasi yang berbeda pada HCC. Dengan mengetahui pola ekspresi *microRNA* derajat diferensiasi yang berbeda pada HCC, dapat ditentukan kandidat *microRNA* yang potensial sebagai *biomarker* yang dapat dikembangkan lebih lanjut untuk mengetahui prognosis pasien.

1.2 Rumusan Masalah

Apa tipe *microRNA* yang dapat digunakan sebagai *biomarker* yang membedakan derajat diferensiasi (*well, moderately, poorly*) pada *Hepatocellular Carcinoma* (HCC)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menentukan tipe *microRNA* yang potensial sebagai *biomarker* yang membedakan derajat diferensiasi (*well, moderately, poorly*) pada *Hepatocellular Carcinoma* (HCC).

1.3.1 Tujuan Khusus

1. Menentukan *microRNA* yang membedakan derajat diferensiasi (*well, moderately, poorly*) pada *Hepatocellular Carcinoma* (HCC) yang mengalami peningkatan ekspresi secara konsisten.

2. Mengetahi pola kemunculan yang menjadi kandidat *microRNA* pada *miRNATissueAtlas*.
3. Menentukan gen target dari *microRNA* yang mengalami peningkatan ekspresi pada berbagai derajat diferensiasi *Hepatocellular Carcinoma* (HCC).
4. Menentukan jalur seluler yang dipengaruhi oleh gen target dari *microRNA.*
5. Analisis jaringan dan penyakit yang dipengaruhi oleh gen target.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Meningkatkan pengetahuan dan wawasan, serta dapat menerapkan keilmuan mengenai peran *microRNA* terhadap derajat diferensiasi pada *Hepatocellular Carcinoma* (HCC).

1.4.2 Manfaat di Bidang Kesehatan

Meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan dengan metode diagnosis baru untuk menentukan derajat diferensiasi pada penyakit *Hepatocellular Carcinoma* (HCC).

1.4.3 Manfaat Bagi Peneliti Lain

Hasil dari penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi untuk melakukan penelitian yang lebih kompeherensif terkait *biomarker* diagnosis untuk menentukan derajat diferensiasi pada *Hepatocellular Carcinoma* (HCC).

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian

No	Judul Penelitian	Penelitian terdahulu	Perbedaan dengan penelitian saat ini
1	Analisis *MicroRNA* sebagai Biomarker Diagnosis *Hepatocellular Carcinoma* dengan Pendekatan *In Silico* (Prahesti, SN., 2023)	Tujuan: Menentukan *microRNA* sebagai biomarker diagnosis HCC menggunakan pendekatan *in silico*	Tujuan: Menentukan tipe *microRNA* yang potensial sebagai *biomarker* derajat diferensiasi pada HCC menggunakan pendekatan *in silico*
		Kelompok sampel: Membandingkan *microRNA* yang mengalami peningkatan ekspresi pada kanker dan normal	Kelompok sampel: Membandingkan *microRNA* pada derajat diferensiasi berbeda
		Hasil: Tipe miRNA potensial sebagai biomarker HCC yaitu Hsa-miR-501, Hsa-miR-362, dan Hsa-miR-10b	Hasil yang diharapkan: Tipe miRNA yang potensial sebagai *biomarker* derajat diferensiasi pada HCC
2	Potensi *MicroRNA* sebagai *Biomarker* Noninvasif pada Penderita Kanker Kolorektal Secara *In Silico* (Anggraini, ST., 2023)	Tujuan: Menentukan *microRNA* sebagai biomarker pada kanker kolorektal menggunakan pendekatan *in silico*	Tujuan: Menentukan tipe *microRNA* yang potensial sebagai *biomarker* derajat diferensiasi pada HCC menggunakan pendekatan *in silico*

		Populasi penelitian: Data hasil *microarray microRNA* yang berkaitan kanker kolorektal melalui *database* dbDEMC 3.0 Hasil: Tipe *microRNA* yang potensial sebagai biomarker yaitu hsa-miR-1246, hsa-miR1290, dan hsa-miR520e	Populasi penelitian: Data hasil *microarray microRNA* yang berkaitan dengan penyakit HCC melalui *database* dbDEMC 3.0 Hasil yang diharapkan: Tipe miRNA yang potensial sebagai *biomarker* derajat diferensiasi pada HCC
3	*Serum levels of circulating microRNA-107 are elevated in patients with early-stage HCC* (Sven H. Loosen, et al., 2021)	Tujuan: Mengevaluasi potensi peran prognostik dan/atau prognostik dari sirkulasi miR-107 pada pasien yang menjalani reseksi tumor atau LT untuk HCC tahap awal	Tujuan: Menentukan tipe *microRNA* yang potensial sebagai *biomarker* derajat diferensiasi pada HCC menggunakan pendekatan *in silico*
4	*In silico analysis of microRNA expression data in liver cancer* (Nourhan Abu-Shahba, et al., 2023)	Metode: Meta-analisis kumpulan data miRNA *normal vs cancer* dengan server YM500v2	Metode: Analisis *in silico* dengan *microarray* miRNA berbagai derajat diferensiasi dengan server dbDEMC