

SKRIPSI

DESEMBER 2020

**POTENSI MICRO-RNA SEBAGAI BIOMARKER NONINVASI PADA
KANKER MULUT**



Oleh:

Hanif Uzwa Hasanah Sudirman

C011171330

Pembimbing:

dr. Septiman, Sp.B.(K)Onk.

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK
MENYELESAIKAN STUDI PADA
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2020

**POTENSI MICRO-RNA SEBAGAI BIOMARKER NONINVASI PADA
KANKER MULUT**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Hanif Uzwa Hasanah Sudirman
C011171330

Pembimbing:

dr. Septiman, Sp.B.(K)Onk.

**UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN MAKASSAR**

2020

HALAMAN PENGESAHAN

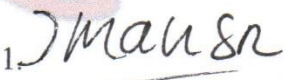


SKRIPSI

“POTENSI MICRO-RNA SEBAGAI BIOMARKER NONINVASI PADA
KANKER MULUT”

Disusun dan Diajukan Oleh

Hanif Uzwa Hasanah Sudirman
C011171330

Menyetujui
Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	dr.Septiman, Sp.B.(K)Onk.	Pembimbing	1. 
2.	dr. Nilam Smaradhania, Sp. B.(K)Onk.	Penguji 1	2. 
3.	dr. Elridho Sampepajung, Sp.B(K)Onk.	Penguji 2	3. 

Mengetahui:

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP 196711031998021001

Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si
NIP 196805301997032001

DEPARTEMEN BEDAH ONKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
2020

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

**“POTENSI MICRO-RNA SEBAGAI BIOMARKER NONINVASI PADA
KANKER MULUT”**

Makassar, 7 Desember 2020

A handwritten signature in black ink that reads "Septiman". The signature is written in a cursive style with a horizontal line underneath it.

(dr. Septiman, Sp.B.(K)Onk.)
NIP. 196109071990011001

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Hanif Uzwa Hasanah Sudirman
NIM : C011171330
Tempat & tanggal lahir : Makassar, 16 Juli 1999
Alamat Tempat Tinggal : Jl. Socrates Perumahan Dosen Tamalanrea AG/39
Alamat email : hanif.uzwa1679@gmail.com
Nomor HP : 082149356698

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul “Potensi micro-RNA sebagai Biomarker Noninvasi pada Kanker Mulut” adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Makassar, Desember 2020

Yang Menyatakan,



Hanif Uzwa Hasanah Sudirman

C011171330

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah Subhanahu wa ta'ala karena atas rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul 'Potensi micro-RNA sebagai Biomarker Noninvasi pada Kanker Mulut'. Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran.

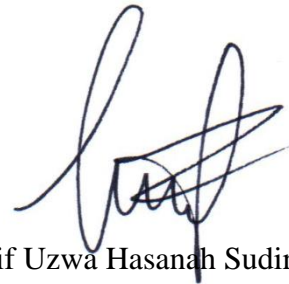
Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya doa, bantuan, dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih banyak kepada:

1. Allah Subhanahu wa ta'ala, atas rahmat dan ridho-Nya lah skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Nabi Muhammad Shallallahu 'alaihi wasallam, sebaik-baik panutan yang selalu mendoakan kebaikan atas umatnya.
3. Kedua Orangtua kandung, Bapak Prof. Dr. Ir Sudirman Baco, M.Sc. dan Ibu Prof. Dr. Drh Ratmawati Malaka, M.Sc serta kakak Ahmad Fadly Sudirman, S.Ars, drg. Taufik Azhari Sudirman, S.kg, Adrizal Ramadhan Sudirman, S.Ked dan drg. Suci Angriani Dahlan, S.Kg, yang berkontribusi besar dalam penyelesaian skripsi ini dan tak pernah henti mendoakan dan memotivasi penulis untuk menjadi manusia yang bermanfaat bagi sesama serta sukses dunia dan akhirat.
4. Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan, dan keahlian.
5. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
6. dr.Septiman, Sp.B.(K)Onk, selaku pembimbing skripsi atas kesediaan, keikhlasan, dan kesabaran meluangkan waktunya memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis mulai dari penyusunan proposal sampai pada penyusunan skripsi ini.
7. dr. Nilam Smaradhania,Sp, B.(K)Onk dan dr. Elridho Sampepajung, Sp.B(K)Onk, selaku penguji atas kesediaannya meluangkan waktu memberi masukan untuk skripsi ini.

8. Selangkah Lebih Maju Squad, Andi Nur Fakhirah Triyanti, Iva Qori`ah Tasyiah Triono, Meilani Nur Ayatullah, dan Nurul Aulia, yang setia menemani menghabiskan masa pre-klinik tak pernah berhenti untuk saling mendoakan, menyemangati, dan mengingatkan untuk bahagia dalam menjalani kehidupan, termasuk dalam penyelesaian skripsi ini.
9. SUDAHI Squad, Andi Nurramadhani Alda Manika, Nursulfia Maharani, dan Iva Qori`ah Tasyiah Triono yang setia menemani menghabiskan masa pre-klinik dan beberapa lomba yang diikuti bersama tak pernah berhenti untuk saling mendoakan, menyemangati, dan mengingatkan untuk bahagia dalam menjalani kehidupan, termasuk dalam penyelesaian skripsi ini.
10. ACTIONTEEN “PROJECT DUBELS” Squad, Ainun Salsabilla, Maya Mawarni Birana, Divya Andini Anugrah M, Olivia Gabrielle Sapan, Syamsul Alam Usrha, Achmad Asjar B.Millang, yang selalu menemani menghabiskan masa SMP hingga sekarang, tak pernah berhenti untuk saling mendoakan, menyemangati, dan bercanda tawa dalam menjalani kehidupan, termasuk dalam penyelesaian skripsi ini.
11. 21 Squad, Nurul Azizah, Iva Qori`ah Tasyiah Triono, Ade Fahirah dan Fany Mayanti, yang setia menemani menghabiskan masa pre-klinik dan beberapa lomba yang diikuti bersama tak pernah berhenti untuk saling mendoakan, menyemangati, dan mengingatkan untuk bahagia dalam menjalani kehidupan, termasuk dalam penyelesaian skripsi ini.
12. Wahyuddin dan Alif Faizan yang telah berjuang bersama-sama dalam satu bimbingan dalam menyelesaikan tulisan ini.
13. Medical Youth Research Club (MYRC) dan Medical Muslim Family (M2F) FK UNHAS, yang sudah bukan lagi hanya sekadar organisasi bagi penulis, tetapi sudah menjadi keluarga ataupun rumah untuk bercengkrama hingga sebagai pembentuk pribadi penulis.
14. Teman-teman V17REOUS, Angkatan 2017 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu mendukung dan memotivasi penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
15. Terakhir semua pihak yang membantu dalam penyelesaian skripsi ini namun tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang sifatnya membangun dari semua pihak demi penyempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini bisa berkontribusi dalam perbaikan upaya kesehatan dan bermanfaat bagi semua pihak.

Makassar, 7 Desember 2020

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke, positioned above the printed name.

Hanif Uzwa Hasanah Sudirman

Hanif Uzwa Hasanah Sudirman (C011171330)

dr.Septiman, Sp.B.(K)Onk.

ABSTRACT

Background: Oral cancer is the sixteenth most common cancer globally, with a relatively poor five-year survival rate of 50%. This is imperative to understand the biology of oral cancer and examine alternative prognostic and therapeutic targets for oral cancer. Identification of non-invasive biomarkers to determine the progression and recurrence of OSCC could be of immense help to patients. Recent studies on oral cancer suggest the importance of non-invasive biomarker development. Micro-RNAs (miRNAs) are one of the important components of the cell-free nucleic acids available in different body fluids. A number of circulating miRNAs are common in the body fluids of OSCC patients, many of which have been studied. The variability of miRNA is probably due to differences in sample processing, testing procedures, and clinical stage of the disease, oral habits and environmental factors.

Objectives: The aim of this literature review is to determine the potential of Micro-ribonucleic acids (miRNAs/Micro-RNA) as non-invasive biomarkers in oral cancer.

Methods: In this literature, a search for literature studies is carried out using keywords according to the topic, then filtering is carried out with predetermined criteria.

Result: MiRNA has potential as a marker of risk for oral development, for prognosis and response to treatment. Proper sample handling, isolation and normalization of miRNA are important parameters for miRNA expression.

Conclusion: MirR examination can be used as a biomarker in oral cancer because it has a higher sensitivity and specificity.

Key Word: *Oral squamous cell carcinoma* (OSCC), Biomarker, Noninvasi, *Micro-ribonucleic acids* (miRNAs/Micro-RNA).

Hanif Uzwa Hasanah Sudirman (C011171330)
dr.Septiman, Sp.B.(K)Onk.

ABSTRACT

Latar Belakang: Kanker mulut adalah kanker paling umum keenam belas secara global, dengan tingkat kelangsungan hidup lima tahun yang relatif buruk yaitu 50% . Ini menyebabkan pentingnya memahami biologi kanker mulut dan memeriksa target prognostic dan terapeutik alternatif untuk kanker mulut. Identifikasi biomarker non-invasif untuk menentukan perkembangan dan kekambuhan OSCC bisa sangat membantu pasien. Studi terbaru tentang kanker mulut menunjukkan pentingnya pengembangan biomarker non-invasif. Mikro-RNA (miRNA) adalah salah satu komponen penting dari asam nukleat bebas sel yang tersedia di berbagai cairan tubuh. Sejumlah miRNA yang bersirkulasi umum ditemukan dalam cairan tubuh pasien OSCC, banyak di antaranya telah diteliti. Adapun variabilitas dari miRNA yang kemungkinan disebabkan oleh perbedaan dalam pemrosesan sampel, prosedur pengujian, tahap klinis penyakit, kebiasaan lisan dan faktor lingkungan.

Tujuan: Tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah untuk mengetahui potensi asam mikro-ribonukleat (miRNAs / Micro-RNA) sebagai biomarker non-invasif pada kanker mulut.

Metode: Dalam studi pustaka ini dilakukan pencarian studi pustaka dengan menggunakan kata kunci yang sesuai dengan topiknya, kemudian dilakukan pemfilteran dengan kriteria yang telah ditentukan.

Hasil: MiRNA berpotensi sebagai penanda risiko perkembangan mulut, untuk prognosis dan respon terhadap pengobatan. Penanganan sampel yang tepat, isolasi dan normalisasi miRNA adalah parameter penting untuk ekspresi miRNA.

Kesimpulan: Pemeriksaan miRNA dapat digunakan sebagai biomarker pada kanker rongga mulut karena memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi.

Kata Kunci: Karsinoma sel skuamosa rongga mulut (OSCC), Biomarker, Noninvasi, Asam ribonukleat mikro (miRNAs / Micro-RNA).

DAFTAR ISI

POTENSI MICRO-RNA SEBAGAI BIOMARKER NONINVASI PADA KANKER MULUT	I
HALAMAN PENGESAHAN.....	III
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA	V
KATA PENGANTAR.....	VI
ABSTRACT	IX
ABSTRACT	X
DAFTAR ISI.....	XI
DAFTAR GAMBAR DAN TABEL.....	XII
PENDAHULUAN.....	1
METODE	4
1.2 Strategi Pencarian Literatur.....	4
2.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	4
2.3 Seleksi Studi.....	6
HASIL PENELITIAN	7
3.1 Karakteristik Studi	7
3.2 Karakteristik Sampel dan Studi.....	7
PEMBAHASAN	10
4.1 MicroRNA dan Implikasinya pada Kanker.....	10
4.2 Serum/Plasma miRNA sebagai Biomarker Kanker Mulut.....	10
4.3 Saliva miRNA sebagai Biomarker Kanker Mulut	12
4.4 MicriRNA Sebagai Biomarker pada Kanker Mulut.....	12
KESIMPULAN.....	14
REFERENSI.....	15
LAMPIRAN.....	19

DAFTAR GAMBAR DAN TABEL

TABEL 2.1 Format PICO: Potensi MicroRNA sebagai Biomarker Noninvasi pada Kanker Mulut	5
GAMBAR 1.2 Alur PRISMA dari Hasil Penyaringan Studi Inklusi	6
TABEL 3.1 MicroRNA Tingkat yang Berbeda dalam Serum/Plasma/Saliva dan Signifikansi Fungsionalnya.....	7

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyebab kematian nomor satu atau kedua sebelum usia mencapai 70 tahun di 91 dari 172 negara (WHOGO, 2018. F. Bray, et al, 2018). Kanker kepala dan leher (HNCs) adalah kanker terganas kesembilan di dunia, dimana kematian tertinggi terjadi di negara berkembang. Karsinoma sel skuamosa kepala dan leher (HNSCC) terdiri dari neoplasma rongga mulut, faring, laring, sinapsis paranasal, rongga hidung dan saliva kelenjar. Kejadian HNSCC diperkirakan 300.373 kasus per tahun (F. Bray, et al, 2018). Karsinoma sel skuamosa oral (OSCC) adalah kanker yang paling sering terjadi di daerah kepala dan leher, lebih dari 90% kanker pada rongga mulut adalah karsinoma sel skuamosa (SCC) (Ferlay J, 2012). Menurut laporan GLOBOCAN 2018 diperkirakan terdapat 354.864 kasus baru pada kanker bibir dan rongga mulut pertahunnya, dengan sekitar 1,8 juta kematian. Insiden kanker bibir dan rongga mulut paling banyak terjadi di Melanesia dan Asia Tengah Selatan. Dan menjadi penyebab kematian utama pada pria di India dan Sri Lanka (F. Bray, et al, 2018)

Kanker mulut terdiri dari neoplasma ganas yang timbul di bibir, palatum durum, alveolar ridges atas dan bawah, regio sublingual, mukosa bukal, dua pertiga anterior lidah, trigonum retromolar dan dasar mulut (L.A. Torre, et al, 2017. B. Basu, et al, 2017). Penyebab adalah multifactorial yaitu tidak ada agen ataupun faktor (karsinogen) tunggal sebagai penyebab OSCC. Ada beberapa faktor risiko terjadinya kanker mulut yang di bagi atas dua faktor yaitu (1) faktor intrinsic, seperti genetic, dan (2) faktor ekstrinsik seperti kebiasaan merokok, mengunyah tembakau, pinang dan sirih, konsumsi alkohol, kebersihan mulut yang buruk, trauma mekanis kronis dan infeksi HPV (L.A. Torre, et al, 2017. J.P. Shah, 2018). OSCC merupakan neoplasma agresif dalam perilaku biologisnya, mengakibatkan penyakit destruktif yang signifikan di atas klavikua, dapat mengembangkan metastasis kelenjar getah bening secara lokal (cervical) lebih awal dan dapat mengembangkan metastasis dari waktu ke waktu bahkan setelah terapi lokal yang efektif. Secara signifikan, 10-30% pasien dengan kanker bibir dan rongga mulut berkembang menjadi neoplasma primer kedua dari saluran cerna bagian atas (B. Gupta, et al, 2016)

Salah satu alasan utama kelangsungan hidup pasien kanker mulut menjadi buruk adalah deteksi dini yang terlambat. Pemeriksaan klinis rongga mulut dan biopsi lesi dengan analisis histologis umumnya digunakan untuk diagnosis kanker mulut. Biopsi adalah prosedur invasif di mana sebagian dari jaringan yang diduga ganas diambil dan selanjutnya menjalani prosedur histopatologi atau sitologi khusus yang canggih. Biopsi merupakan *gold standard* hingga saat ini dalam mendeteksi tipe histopatologi dari neoplasma dan derajat diferensiasinya, yang telah dipraktikkan sejak abad ke-11 E. (Crowley, et al, 2013. A. Diamantis et al, 2009). Namun metode biopsi ini mempunyai beberapa kekurangan antara lain, sulit untuk mendapatkan bahan biopsi karena tumor tertentu tidak dapat diakses, rasa sakit fisik yang timbul setelah prosedur, komplikasi bedah, beban keuangan dan kurangnya dokter yang terlatih A. (Diamantis et al, 2009. H. Schwarzenbach, 2011)

Asam nukleat bebas sel (cfNA), seperti DNA dan RNA merupakan sel bebas yang terdapat dalam cairan tubuh (C. Roth, et al, 2011). Ekspresi cfNA bervariasi dan berbeda-beda tergantung pada keadaan suatu penyakit, sehingga biopsi cair berpotensi menjadi metode invasif minimal dapat mendeteksi penyakit, termasuk neoplasma ganas (Ginkel, 2017. H. Mansour, 2014). MikroRNA (miRNA) merupakan keluarga RNA yang tidak menyandi (non-coding RNA) yang memiliki panjang 18-25 nukleotida. Pada tingkat molekuler miRNA terikat dengan degradasi dan translasi mRNA, sehingga mempengaruhi beberapa proses biologis seperti proliferasi sel, diferensiasi, migrasi, apoptosis, dan transduksi sinyal. Dengan demikian miRNA berfungsi mengatur ekspresi gen sehingga ia dapat bersifat onkogen atau gen supresor tumor (Tandon D, et al, 2018)

MiRNA disekresikan ke dalam cairan tubuh di eksosom. Eksosom adalah pembawa molekul berukuran 50-100 nm yang terikat membran yang memainkan peran penting dalam interaksi sel-sel (C. Thery, et al, 2009). Pelepasan miRNA dari eksosom merupakan mekanisme pertukaran genetik yang signifikan antar sel (N. Kosaka, et a, 2010). MiRNA bersirkulasi sangat stabil dan dapat digunakan dengan mudah sebagai penanda informasi untuk penyakit kompleks seperti kanker (J.A. Weber, et a, 2010). MiRNA yang bersirkulasi dalam plasma, serum, dan cairan tubuh lainnya menunjukkan bahwa miRNA yang disekresi dari jenis sel tertentu tidak hanya memiliki aksi lokal, tetapi juga dapat bekerja di tempat yang jauh.

(M.A. M.A Cortez, et al, 2011. E. Bell, M.A. Taylor, 2017). Oleh karena itu, literatur ini dibuat dengan metode kajian literatur yang bertujuan untuk menggali bagaimana Potensi miRNA sebagai biomarker nonivasi pada kanker mulut.

METODE

1.2 Strategi Pencarian Literatur

2.1.1 Protokol dan Registrasi

Rangkuman menyeluruh dalam bentuk literature review mengenai potensi micro-RNA sebagai biomarker noninvasi pada kanker mulut (OSCC). Protokol dan evaluasi dari literature review akan menggunakan PRISMA *checklist* untuk menentukan penyeleksian studi yang telah ditemukan dan disesuaikan dengan tujuan dari *literature review*.

2.1.2 Database Pencarian

Pencarian literature dilakukan pada bulan November–Desember 2020. Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder yang diperoleh bukan dari pemeriksaan langsung, melainkan diperoleh dari hasil penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti-peneliti terdahulu. Sumber data sekunder yang didapat berupa artikel jurnal internasional yang disesuaikan dengan tema yang telah ditentukan. Pencarian literature dalam *literature review* ini menggunakan database pubmed dan *ClinicalKey*.

2.1.3 Kata Kunci

Pencarian artikel atau jurnal menggunakan *keyword* (AND, OR, NOT) yang digunakan untuk memperluas atau menspesifikkan pencarian, sehingga mempermudah dalam pencarian artikel atau jurnal yang akan digunakan. Dengan menggunakan kata kunci (((*oral cancer*) OR *Head and neck squamous cell carcinoma*) OR (*Oral squamous cell carcinoma*) OR (*Non-invasive biomarker*) OR (*MicroRNA*)) AND (*Circulating microRNA*)). Dalam pencarian kata kunci hanya digunakan jurnal dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia sehingga bahasa lain diluar itu tidak digunakan.

2.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Strategi yang digunakan untuk mencari literatur menggunakan PICO *framework* yang terdiri dari:

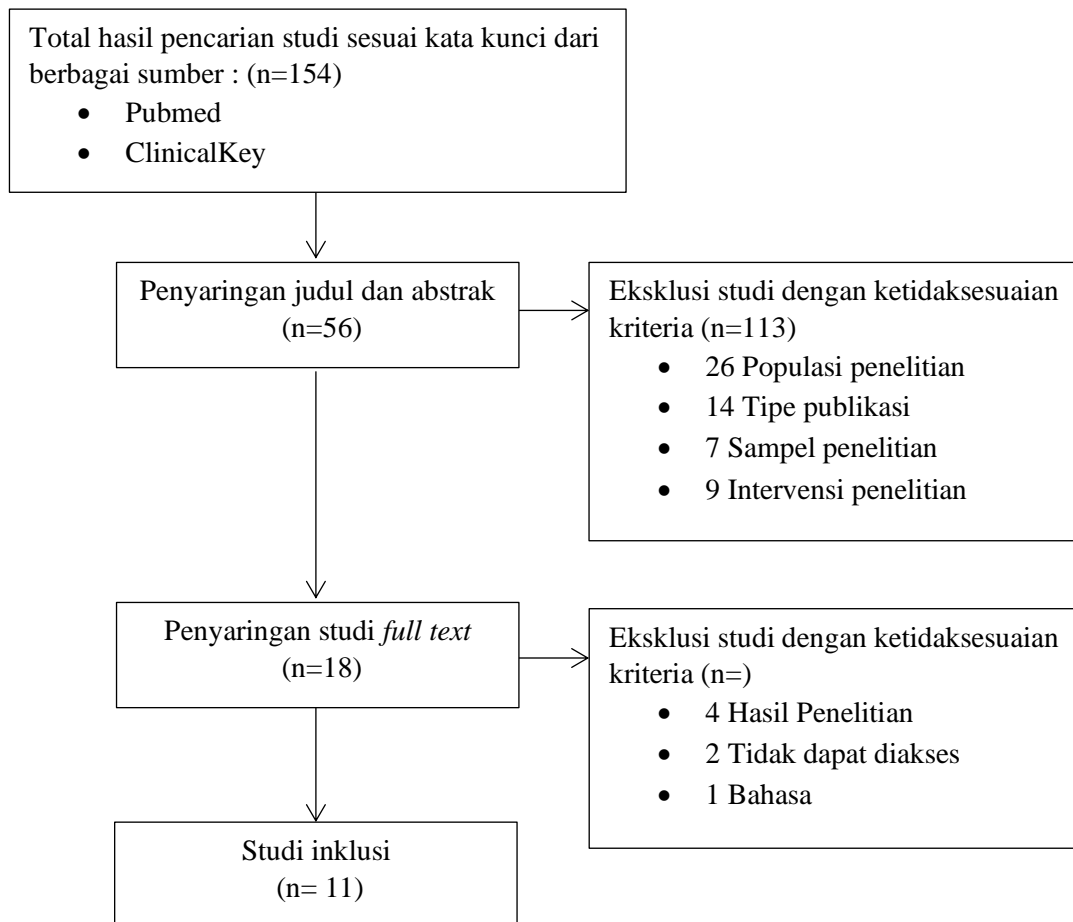
1. Population/problem yang diteliti yaitu Pasien Kanker mulut, *oral quamous cell carcinoma* (OSCC)
2. Intervention yang dimaksud yaitu MicroRNA (miRNA)
3. Comparation yang dimaksud adalah tidak ada kriteria
4. Outcome yang dimaksud yaitu biomarker nonivasi pada kanker mulut

Tabel 2.1 Format PICO: Potensi micro-RNA sebagai Biomarker Noninvasi pada Kanker Mulut (OSCC)

PICO <i>Framework</i>	Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
<i>Population</i>	Studi yang berfokus kepada pasien kanker mulut, <i>oral quamous cell carcinoma</i> (OSCC)	Studi yang tidak mengulas mengenai kanker mulut
<i>Intervention</i>	Studi yang meneliti tentang intervensi berupa Potensi atau pemeriksaan MicroRNA (miRNA)	Studi yang tidak membahas mengenai MicroRNA (miRNA)
<i>Comparators</i>	Tidak ada kriteria Inklusi	Tidak ada kriteria eksklusi
<i>Outcomes</i>	Studi yang menjelaskan Potensi MicroRNA (miRNA) sebagai biomarker noninvasi pada kanker mulut (OSCC)	Tidak membahas intervensi MicroRNA (miRNA) atau membahas intervensi lain
<i>Study Design And Publication type</i>	<i>Prospective study, retrospective cohort study, cross sectional study, retrospective observational study, systematic review, dan literature review</i>	Tidak ada kriteria eksklusi
Language	Bahasa Inggris dan Indonesia	Bahasa lain selain bahasa Inggris dan Indonesia

2.3 Seleksi Studi

Berdasarkan hasil pencarian literatur dan menggunakan kata kunci yang sudah disesuaikan dengan MeSH, peneliti mendapatkan 154 artikel yang sesuai dengan kata kunci tersebut. Peneliti kemudian melakukan skrining berdasarkan judul dan abstrak ditemukan sekitar 98 artikel yang tidak sesuai dengan kriteria inklusi yang telah ditentukan sehingga tersisa 56 artikel. Selanjutnya, dilakukan skrining berdasarkan *full text* dan didapatkan sekitar 46 yang tidak sesuai dengan kriteria inklusi dan tersisa 18 artikel yang bisa dipergunakan dalam *literature review*. Hasil seleksi artikel studi dapat digambarkan dalam diagram flow dibawah ini.



Gambar 2.1 Alur Prisma dari Hasil Penyaringan Studi Inklusi

HASIL PENELITIAN

3.1 Karakteristik Studi

Sebelas jurnal memenuhi kriteria inklusi (Gambar 1) terbagi menjadi 3 sub pembahasan berdasarkan topik *literature review* yaitu Potensi micro-RNA sebagai biomarker noninvasi pada kanker mulut (OSCC) dengan pemeriksaan diagnostik biomarker laboratorium lainnya (5 studi), Identifikasi dan mengukur ekspresi micro-RNA pada OSCC (6 studi). Dimana terdapat 6 studi yang melakukan pemeriksaan miRNA dengan sampel cairan plasma, 1 studi menggunakan sampel darah, 2 studi menggunakan sampel serum, serta 2 studi yang menggunakan saliva. Untuk perbandingan miRNA, digunakan dilakukan perbandingan pada pasien OSCC dan pasien yang sehat. Didapatkan pula 5 studi yang membahas mengenai tingkat ekspresi miRNA. Terdapat 7 penelitian lainnya yang menguji miRNA sebagai biomarker.

3.2 Karakteristik Sampel dan Studi

Sampel dalam studi ini adalah pasien kanker mulut terutama tipe OSCC dengan tidak ada batasan pada usia, dan jenis kelamin di berbagai negara. Dalam studi ini dilakukan pemeriksaan *quantitative real time PCR* (qPCR) pada setiap sampel. Sampel menggunakan metode noninvasi.

Tabel 3.1 Hasil Pencarian Studi: miRNAs menunjukkan tingkat yang berbeda dalam serum/plasma/darah/saliva dan signifikansi fungsionalnya.

miRNA	Sampel	miRNA pada OSCC vs Normal	Demografis	Fungsi
miR-222-3p	Plasma	Low	Taiwan	Onkogen dan metastasis kelenjar getah bening
miR-423-5p	Plasma	High	Taiwan	Onkogen dan metastasis kelenjar getah bening
miR-150-5p	Plasma	High	Taiwan	Onkogen
miR-181	Plasma	High	Taiwan	Meningkatkan metastasis kelenjar getah bening pada OSCC
miR-16	Serum	High	Canada	Supresor tumor dan menurunkan regulasi onkogen

miR-320	Serum	High	Canada	Supresor tumor dan menghambat migrasi dan invasi ke TSCC
miR-195	Serum	High	Canada	Supresor tumor dan menghambat proliferasi dan migrasi ke TRIM14
miR-7	Serum	High	Canada	Supresor tumor
miR-25	Serum	High	Canada	Mengurangi proliferasi TSCC
miR-142	Serum	Low	Canada	Menghambat pertumbuhan dan pembentukan koloni yang menargetkan TGFBR1
miR-223	Serum	Low	Canada	Supresor tumor dan menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis
miR624	Serum	High	Canada	-
miR-486-5p	Serum	High	Canada	Tumor supresor dan menghambat proliferasi dan migrasi sel serta menginduksi apoptosis pada ESCC
	Plasma	Low	Denmark	
	Plasma	Low	China	
miR-Let-7b	Serum	High	Canada	Supresor tumor dan menurunkan regulasi onkogen
miR-338	Serum	Low	Canada	Supresor tumor dan menghambat proliferasi dan metastasi sel OSCC
miR-9a	Serum	High	Canada	Supresor tumor
miR-26a	Serum	High	Canada	Supresor tumor dan menghambat proliferasi sel, perkembangan siklus sel dan menginduksi apoptosis
	Plasma	Low	Denmark	
	Plasma	Low	China	
miR-92a	Serum	High	Canada	-
miR-30e	Serum	High	Canada	-
miR-483-5p	Serum	High	Canada	Onkogen
miR-31	Saliva	High	Taiwan	Onkogen
miR-155	Blood	High	Iran	Onkogen
miR-191	Blood	High	Iran	Onkogen

miR-494	Blood	High	Iran	Onkogen dan proliferasi sel
miR-187	Plasma	High	China	Onkogen
miR-21	Plasma	High	Jepang	Onkogen
	Plasma	No change	China	Menginduksi invasi dan proliferasi sel tumor dengan menargetkan PTEN dan PCD4
	Plasma	High	Denmark	
	Plasma	Low	Turkiv	
	Serum	High	India	
	Blood	High		
miR-412-3p	Saliva	High	Itali	Onkigen
miR-489-3p	Saliva	High	Itali	Onkigen
miR-512-3p	Saliva	High	Itali	Metastasis kanker prostat, anti-tumor paru dan hati
miR-494-3p	Saliva	Low	Itali	Onkogen-
miR-193b-3p	Saliva	Low	Itali	-
miR-30e-3p	Saliva	Low	Itali	-
miR-708	Saliva	High	Itali	Regulasi dalam perkembangan lesi premaligna oral
miR-27c-3p	Saliva	Low	Itali	Supresor tumor dan menargetkan MCPH1
miR-484	Saliva	Low	Itali	-
miR-720	Saliva	Low	Itali	-
miR-92-3p	Saliva	Low	Itali	-
	Plasma	No change	Denmark	
	Plasma	Low	China	
miR302-3p	Saliva	High	Itali	Onkogen
miR-517b-3p	Saliva	High	Itali	Onkogen
miR-148a	Plasma	High	Denmark	Penekan tumor dan menghambat migrasi sel kanker dan invasi yang menargetkan Wnt10b
	Plasma	No change	China	
miR-375	Plasma	No change	Denmark	Penekan tumor, menghambat migrasi dan invasi sel OSCC. Dan eningkatkan radiosensitivitas
	Plasma	Low	China	

PEMBAHASAN

4.1 MicroRNA dan Implikasinya pada Kanker

Makin lama makin banyak literatur yang mengungkapkan peran miRNA pada berbagai keganasan, termasuk keganasan hematologik. Dugaan ini muncul karena adanya beberapa bukti sebagai berikut: 1) miRNA yang paling dahulu diidentifikasi pada *C-elegans* dan *Drosophila* terbukti mengontrol proliferasi dan apoptosis sel, dan disregulasi miRNA ini dapat mengakibatkan penyakit proliferasi seperti kanker; 2) Saat miRNA manusia ditemukan, ternyata banyak gen miRNA terletak pada situs fragil genom atau regio yang biasanya diamplifikasi atau didelesi pada kanker; 3) tumor ganas dan cell line tumor diketahui menunjukkan disregulasi ekspresi miRNA yang lebih tersebar luas disbanding jaringan norma (Singh P, et al, 2018)

Penelitian tentang miRNA saat ini difokuskan pada mempelajari fungsinya. Dampak miRNA pada patologi dan fisiologi sel ternyata sangat kompleks karena: 1) aktivitasnya berlangsung dalam bentuk “satu-terhadap banyak” (one-to-many), yaitu tiap miRNA dapat mengontrol translasi berpuluh bahkan beberapa ratus mRNA yang berbeda, dan 2) setiap mRNA dapat dikontrol oleh lebih dari satu miRNA (Volinia S, et al, 2010).

Micro-RNA memiliki potensi sebagai onkogen maupun sebagai gen supresor tumor, tergantung sasarannya. Kalau mRNA yang menjadi sasarannya adalah supresor tumor maka miRNA berfungsi sebagai onkogen sedangkan kalau mRNA sasarannya adalah onkogen maka ia berfungsi sebagai supresor.15 Tabel 1 menunjukkan peranan berbagai miRNA pada keganasan hematologic (Wang K, et al, 2012)

4.2 Serum/Plasma miRNA sebagai Biomarker Kanker Mulut

MiRNA telah dibuktikan menunjukkan adanya tingkat yang berbeda dalam cairan tubuh pasien OSCC dibandingkan dengan orang sehat (Yang, Cheng-Chieh et al, 2011). MiRNA sangat stabil dalam serum atau plasma, menyebabkan meningkatnya harapan untuk digunakan di masa depan sebagai biomarker kanker (Blondal T, et al, 2013). Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa miRNA telah dilaporkan menunjukkan perbedaan tingkat ekspresi dalam serum atau plasma

pasien OSCC dibandingkan dengan kontrol yang sehat, meskipun terdapat variasi yang cukup besar dalam jenis yang diidentifikasi [Tabel 3.1]. Yan et al. mempelajari ekspresi miRNA dalam plasma di antara pasien OSCC dengan pasien normal dari Denmark dan Cina. Pengurutan generasi berikutnya dalam kohort Denmark mengidentifikasi peningkatan tingkat miR-26a-5p, miR-148a-3p, miR-21-5p dan penurunan tingkat miR-486-5p. Sebaliknya, analisis kuantitatif yang dilakukan pada kelompok Cina mengidentifikasi tingkatnya lebih rendah dari miR-375, miR-92b-3p dan miR-486-5p, tetapi tidak menunjukkan perubahan yang signifikan pada miRNA yang ditemukan dalam plasma darah pada kelompok Denmark (Yan Y , et al, 2017). Karena metode pengumpulan plasma dan penanganan spesimen pada kedua kohort tersebut seragam, perbedaan dapat dikaitkan dengan populasi dengan melihat: pewarisan genetik atau paparan faktor risiko yang berbeda untuk kanker mulut. Studi lain pada populasi. Di Kanada didapatkan peningkatan level 15 miRNA dan penurunan level 7 miRNA dalam serum pasien OSCC dibandingkan dengan kontrol yang sehat (S.A. Maclellan, et al, 2012).

Terlepas dari stabilitas miRNA yang bersirkulasi dan banyak hasil yang baik pada studi, miRNA belum digunakan secara rutin sebagai penanda kanker. Hasil profil miRNA yang tidak konsisten dalam serum dan plasma masih banyak dilaporkan (Wang K, 2012). Pada serum yang telah dilaporkan menunjukkan konsentrasi miRNA yang lebih tinggi dari pada plasma, hal ini menunjukkan bahwa proses koagulasi dapat mempengaruhi jumlah total miRNA yang ada. Masalah lain terkait dengan perbedaan dalam penanganan dan prosesan pada sampel (Plé H, et al, 2012) Misalnya perbedaan dalam kecepatan dan durasi sentrifugasi dapat mempengaruhi jumlah trombosit dan mikrovesikel yang tersisa di supernatan, dan trombosit dapat melepaskan miRNA yang akan mempengaruhi jumlah total miRNA bebas sel (Cheng HH, et al, 2013)

Pada miR-451 dan miR-16 dilaporkan menunjukkan tingkat yang lebih tinggi dalam serum (S.A. Maclellan, et al, 2012). Kedua miRNA ini ada pada tingkat tinggi dalam sel darah merah, sehingga hemolisis dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi miRNA tersebut di dalam serum (Cinpolat O, et al, 2017). Untuk mengurangi risiko tersebut, disarankan untuk melakukan sentrifugasi dalam

waktu 2 jam dari waktu pengambilan darah. Penyimpanan yang berkepanjangan juga harus dihindari karena hal tersebut dapat menurunkan konsentrasi miRNA non-eksosom (Köberle V, et al, 2013)

4.3 Saliva miRNA sebagai Biomarker Kanker Mulut

"Whole mouth fluid" (WMF) adalah cairan biologis kompleks yang mengandung saliva yang disekresikan oleh tiga buah kelenjar ludah mayor yang berpasangan, yaitu parotid, submandibular dan sublingual, ditambah sejumlah besar kelenjar liur minor yang tersebar luas (Humphrey SP, et al, 2013). Karena pengumpulan dan memproses WMF lebih sederhana, dan tidak dipelukan perlukaan (invasive) dan hemat biaya. Oleh sebab itu WMF telah digunakan secara luas untuk mengekstrak data biologis yang bermakna dalam berbagai gangguan lokal dan sistemik (Bonne NJ, et al, 2012. Li Y, et al, 2004). Biomarker miRNA yang menggunakan sampel saliva baru-baru ini menjadi bidang yang muncul untuk memantau penyakit mulut dan sistemik (Bonne NJ, et al, 2012. Yoshizawa JM, et al, 2013) Dalam karsinogenesis, ekspresi berlebih dari miRNA tertentu dapat mengakibatkan downregulasi gen penekan tumor, sementara penurunan ekspresi miRNA tertentu dapat menyebabkan peningkatan regulasi onkogen (Chen CZ, 2005) Oleh karena itu, skrining miRNA saliva muncul sebagai metode diagnostik untuk mendeteksi kanker pada manusia, terutama pada kelenjar ludah dan mukosa mulut. Seperti halnya studi di Itali dan Taiwan bertujuan untuk melihat potensi Micro-RNA pada OSCC sebagai biomarker yang menggunakan sampel saliva (table 3.1).

4.4 MicriRNA Sebagai Biomarker pada Kanker Mulut

Digunakan metode *quantitative real time PCR* (qPCR) untuk melihat pola ekspresi pada miRNA. Pola pada ekspresi miRNA tertentu telah menunjukkan korelasi positif dengan stadium klinis, metastasis kelenjar getah bening dan kelangsungan hidup pasien, yang menunjukkan bahwa miRNA ini dapat bertindak sebagai prediktor prognostik. di OSCC. Pada beberapa studi telah dibandingkan antara pasien OSCC dan orang sehat. Ada beberapa fungsi miRNA yang telah dikonfirmasi dari berapa penelitian seperti miR-222-3, miR-423-5p dan miR-181 fungsi sebagai Onkogen dan metastasis kelenjar getah bening, namun miR-222-3p

pada pasien OSCC mempunyai tingkatan yang lebih rendah dari orang sehat (Chang, Yin-An, et al, 2018. Yang, Cheng-Chieh, et al, 2011). MicroRNA yang berfungsi sebagai Onkogen yaitu, miR-150-5p, miR-483-5p, miR-31, miR-155, miR-191, miR-187, miR-412-3p, miR-489-3p, miR-494-3p, miR302-3p dan miR-517b-3p, semua miRNA tersebut mempunyai tingkatan level lebih tinggi pada pasien OSCC, kecuali pada miR-494-3p yang memiliki tingkatan lebih rendah (tabel 1.3). Untuk miRNA yang berfungsi sebagai supresor tumor onkogen terdapat 11 jenis miRNA yaitu, miR-16, miR-320, miR-195, miR-7 miR-223, miR-486-5p, miR-Let-7b, miR-338, miR-9a, miR-26a dan miR-27c-3p. Pada miR-486-5p terdapat beberapa studi yang mempunyai perbedaan ekspresi, salah satu faktor tersebut adalah jenis sampel yang digunakan, pada serum konsentrasi pada miR-486-5p lebih tinggi dari pada Plasma (S.A. Maclellan, et al, 2012. Yan Y, et al, 2017)

Pada studi Yan Y Studi tersebut menunjukkan bahwa miRNA pada plasma OSCC selama perkembangannya dan dapat digunakan untuk memantau kemungkinan kekambuhan OSCC pada pasien setelah operasi [28]. Salah satu studi mendapatkan lima belas jenis miRNA secara signifikan. Dan lima dari miRNA tersebut (miR-16, let-7b, miR- 338-3p, miR-223, dan miR-29a) menghasilkan area di bawah kurva ROC (AUC)> 0,8, menunjukkan utilitas sebagai biomarker noninvasif untuk deteksi kanker atau lesi tingkat tinggi (S.A. Maclellan, et al, 2012)

KESIMPULAN

Pada kanker mulut, lesi biasanya terlihat dan mudah diakses untuk biopsi, tapi, biopsi adalah prosedur invasif dan melibatkan rasa sakit fisik pada pasien. Oleh karena itu, biopsi cair memainkan peran penting dalam deteksi kanker non-invasif pada tahap awal penyakit. Beberapa studi miRNA bahwa miRNA ini dapat digunakan sebagai biomarker non-invasif untuk deteksi kanker mulut. Beberapa kelompok populasi menunjukkan tanda miRNA yang berbeda, hal ini mungkin disebabkan beberapa faktor seperti populasi dari miRNA karena perbedaan dalam kebiasaan gaya hidup, komponen genetik, dan faktor lingkungan lainnya. MiRNA memiliki potensi sebagai penanda risiko perkembangan kanker mulut, untuk prognosis dan respons terhadap pengobatan. Penanganan sampel yang tepat, isolasi dan normalisasi pada miRNA merupakan parameter penting untuk mengevaluasi ekspresi miRNA.

REFERENSI

- A Diamantis, E. Magiorkinis, H. Koutselini, Fine-needle aspiration (FNA) biopsy: historical aspects, *Folia Histochem. Cytobiol.* 47 (2) (2009) 191–197.
- B. Basu, et al., Genome-wide DNA methylation profile identified a unique set of differentially methylated immune genes in oral squamous cell carcinoma patients in India, *Clin. Epigenet.* 9 (2017) 13.
- B. Gupta, N.W. Johnson, N. Kumar, Global epidemiology of head and neck cancers: a continuing challenge, *Oncology* 91 (1) (2016) 13–23.
- Blondal T, Jensby Nielsen S, Baker A, Andreasen D, Mouritzen P, Wrang Teillum M, Dahlsveen IK. Assessing sample and miRNA profile quality in serum and plasma or other biofluids. *Methods.* 2013 Jan;59(1):S1-6. doi: 10.1016/j.ymeth.2012.09.015. Epub 2012 Oct 2. PMID: 23036329.
- Bonne NJ, Wong DT. Salivary biomarker development using genomic, proteomic and metabolomic approaches. *Genome Med.* 2012 Oct 30;4(10):82. doi: 10.1186/gm383. PMID: 23114182; PMCID: PMC3580451.
- C. Roth, et al., Screening for circulating nucleic acids and caspase activity in the peripheral blood as potential diagnostic tools in lung cancer, *Mol. Oncol.* 5 (3) (2011) 281–291.
- C. Thery, M. Ostrowski, E. Segura, Membrane vesicles as conveyors of immune responses, *Nat. Rev. Immunol.* 9 (8) (2009) 581–593.
- Chang, Yin-An et al./ A Three-MicroRNA Signature as a Potential Biomarker for the Early Detection of Oral Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar 7;19(3):758. doi: 10.3390/ijms19030758. PMID: 29518940; PMCID: PMC5877619.
- Chen CZ. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *N Engl J Med.* 2005 Oct 27;353(17):1768-71. doi: 10.1056/NEJMp058190. PMID: 16251533.
- Cheng HH, Yi HS, Kim Y, Kroh EM, Chien JW, Eaton KD, Goodman MT, Tait JF, Tewari M, Pritchard CC. Plasma processing conditions substantially influence circulating microRNA biomarker levels. *PLoS One.* 2013 Jun 7;8(6):e64795. doi: 10.1371/journal.pone.0064795. PMID: 23762257; PMCID: PMC3676411.
- Cinpolat O, Unal ZN, Ismi O, Gorur A, Unal M. Comparison of microRNA profiles between benign and malignant salivary gland tumors in tissue, blood and saliva samples: a prospective, case-control study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017 May-Jun;83(3):276-284. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.03.013. Epub 2016 Apr 27. PMID: 27184509.
- E. Bell, M.A. Taylor, Functional roles for exosomal microRNAs in the tumour microenvironment, *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 15 (2017) 8–13.

E. Crowley, et al., Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 10 (8) (2013) 472–484.

Emami N, Mohamadnia A, Mirzaei M, Bayat M, Mohammadi F, Bahrami N. miR-155, miR-191, and miR-494 as diagnostic biomarkers for oral squamous cell carcinoma and the effects of Avastin on these biomarkers. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2020 Oct 31;46(5):341-347. doi: 10.5125/jkaoms.2020.46.5.341. PMID: 33122459; PMCID: PMC7609927.

F. Bray, et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J. Clin.* 68 (6) (2018) 394–424.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al: GLOBOCAN v1.0, cancer incidence and mortality worldwide. IARC Cancer Base No.11. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2012. Available at <http://globocan.iarc.fr> (accessed October 19, 2015).

Gai C, Camussi F, Broccoletti R, Gambino A, Cabras M, Molinaro L, Carossa S, Camussi G, Arduino PG. Salivary extracellular vesicle-associated miRNAs as potential biomarkers in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2018 Apr 18;18(1):439. doi: 10.1186/s12885-018-4364-z. PMID: 29669525; PMCID: PMC5907383.

Ginkel, Cell-free nucleic acids in body fluids as biomarkers for the prediction and early detection of recurrent head and neck cancer: a systematic review of the literature, *Oral Oncol.* 75 (2017) 8–15.

H. Mansour, Cell-free nucleic acids as noninvasive biomarkers for colorectal cancer detection, *Front. Genet.* 5 (2014) 182.

H. Schwarzenbach, D.S. Hoon, K. Pantel, Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients, *Nat. Rev. Cancer* 11 (6) (2011) 426–437.

Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 2001 Feb;85(2):162-9. doi: 10.1067/mpr.2001.113778. PMID: 11208206.

J.A. Weber, et al., The microRNA spectrum in 12 body fluids, *Clin. Chem.* 56 (11) (2010) 1733–1741.

J.P. Shah, N.W. Johnson, J.P. Shah, N.W. Johnson (Eds.), *Oral and Oropharyngeal Cancer*, 2nd ed., CRC Press, 2018, p. 553.

Kirschner MB, Edelman JJ, Kao SC, Vallety MP, van Zandwijk N, Reid G. The Impact of Hemolysis on Cell-Free microRNA Biomarkers. *Front Genet.* 2013 May 24;4:94. doi: 10.3389/fgene.2013.00094. PMID: 23745127; PMCID: PMC3663194.

Köberle V, Pleli T, Schmithals C, Augusto Alonso E, Hauptenthal J, Bönig H, Peveling-Oberhag J, Biondi RM, Zeuzem S, Kronenberger B, Waidmann O, Piiper A. Differential stability of cell-free circulating microRNAs: implications for their utilization as biomarkers. *PLoS One*. 2013 Sep 20;8(9):e75184. doi: 10.1371/journal.pone.0075184. PMID: 24073250; PMCID: PMC3779196.

L.A. Torre, et al., Global cancer statistics, 2012, *CA Cancer J. Clin.* 65 (2) (2015) 87–108.

Li Y, St John MA, Zhou X, Kim Y, Sinha U, Jordan RC, Eisele D, Abemayor E, Elashoff D, Park NH, Wong DT. Salivary transcriptome diagnostics for oral cancer detection. *Clin Cancer Res*. 2004 Dec 15;10(24):8442-50. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1167. PMID: 15623624.

Liu CJ, Lin JS, Cheng HW, Hsu YH, Cheng CY, Lin SC. Plasma miR-187* is a potential biomarker for oral carcinoma. *Clin Oral Investig*. 2017 May;21(4):1131-1138. doi: 10.1007/s00784-016-1887-z. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27324473.

Liu CJ, Lin SC, Yang CC, Cheng HW, Chang KW. Exploiting salivary miR-31 as a clinical biomarker of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2012 Feb;34(2):219-24. doi: 10.1002/hed.21713. Epub 2011 Apr 15. PMID: 22083872.

M.A. Cortez, et al., MicroRNAs in body fluids—the mix of hormones and biomarkers, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 8 (8) (2011) 467–477.

N. Kosaka, H. Iguchi, T. Ochiya, Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis, *Cancer Sci.* 101 (10) (2010) 2087–2092.

Plé H, Landry P, Benham A, Coarfa C, Gunaratne PH, Provost P. The repertoire and features of human platelet microRNAs. *PLoS One*. 2012;7(12):e50746. doi: 10.1371/journal.pone.0050746. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23226537; PMCID: PMC3514217.

Plé H, Landry P, Benham A, Coarfa C, Gunaratne PH, Provost P. The repertoire and features of human platelet microRNAs. *PLoS One*. 2012;7(12):e50746. doi: 10.1371/journal.pone.0050746. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23226537; PMCID: PMC3514217.

S.A. Maclellan, et al., Differential expression of miRNAs in the serum of patients with high-risk oral lesions, *Cancer Med.* 1 (2) (2012) 268–274. Doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.17>

Sassen S, Miska EA, Caldas C. Micro-RNA – implications for cancer. *Virchows Arch* 2008; 452: 1-10

Shah R, Tanriverdi K, Levy D, Larson M, Gerstein M, Mick E, Rozowsky J, Kitchen R, Murthy V, Mikalev E, Freedman JE. Discordant Expression of

Circulating microRNA from Cellular and Extracellular Sources. *PLoS One*. 2016 Apr 28;11(4):e0153691. doi: 10.1371/journal.pone.0153691. PMID: 27123852; PMCID: PMC4849639.

Singh P, Srivastava AN, Sharma R, Mateen S, Shukla B, Singh A, Chandel S. Circulating MicroRNA-21 Expression as a Novel Serum Biomarker for Oral Sub-Mucous Fibrosis and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Apr 27;19(4):1053-1057. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.4.1053. PMID: 29699056; PMCID: PMC6031776.

Tachibana H, Sho R, Takeda Y, Zhang X, Yoshida Y, Narimatsu H, Otani K, Ishikawa S, Fukao A, Asao H, Iino M. Circulating miR-223 in Oral Cancer: Its Potential as a Novel Diagnostic Biomarker and Therapeutic Target. *PLoS One*. 2016 Jul 21;11(7):e0159693. doi: 10.1371/journal.pone.0159693. PMID: 27441818; PMCID: PMC4956265.

Tandon D, Dewangan J, Srivastava S, Garg VK, Rath SK. miRNA genetic variants: As potential diagnostic biomarkers for oral cancer. *Pathol Res Pract*. 2018 Feb;214(2):281-289. doi: 10.1016/j.prp.2017.10.002. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29103762.

Volinia S, Galasso M, Costinean S, Tagliavini L, Gamberoni G, Drusco A, et al. Reprogramming of miRNA networks in cancer and leukemia. *Gen Res* 2010; 20: 589-99

Wang K, Yuan Y, Cho JH, McClarty S, Baxter D, Galas DJ. Comparing the MicroRNA spectrum between serum and plasma. *PLoS One*. 2012;7(7):e41561. doi: 10.1371/journal.pone.0041561. Epub 2012 Jul 31. PMID: 22859996; PMCID: PMC3409228.

World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2018. who.int/gho/database/en/. Accessed June 21, 2018.

Yan Y, Wang X, Venø MT, Bakholt V, Sørensen JA, Krogdahl A, Sun Z, Gao S, Kjems J. Circulating miRNAs as biomarkers for oral squamous cell carcinoma recurrence in operated patients. *Oncotarget*. 2017 Jan 31;8(5):8206-8214. doi: 10.18632/oncotarget.14143. PMID: 28030794; PMCID: PMC5352394.

Yang, Cheng-Chieh et al./ miR-181 as a putative biomarker for lymph-node metastasis of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2011 May;40(5):397-404. doi: 10.1111/j.1600-0714.2010.01003.x. Epub 2011 Jan 19. PMID: 21244495.

Yoshizawa JM, Wong DT. Salivary microRNAs and oral cancer detection. *Methods Mol Biol*. 2013;936:313-24. doi: 10.1007/978-1-62703-083-0_24. PMID: 23007518; PMCID: PMC3630337.

LAMPIRAN

Lampiran 1: Tabel Hasil dari Pencarian Studi

Author / Studi	Desain Penelitian, Intervensi, Jumlah Sampel	Rangkuman dari Studi	Kelebihan dari Studi	Kekurangan dari Studi
<p>Chang, Yin-An et al./ A Three-MicroRNA Signature as a Potential Biomarker for the Early Detection of Oral Cancer. <i>Int J Mol Sci.</i> 2018 Mar 7;19(3):758. doi: 10.3390/ijms19030758. PMID: 29518940; PMCID: PMC5877619.</p>	<p>Desain Penelitian: Eksperimental Intervensi: Mengidentifikasi potensi MikroRNA plasma untuk deteksi dini kanker mulut. Jumlah Sampel: 250 sampel (70 normal, 66 OL, 114 OSCC)</p>	<p>Dilakukan pemeriksaan qRT-PCR pada sampel plasma dengan menganalisis MicroRNA (<i>miR-222-3p</i>, <i>miR-423-5p</i>, and <i>miR-150-5p</i>) <i>quantitative real time PCR</i> (qPCR) merupakan salah satu metode PCR yang dapat mendeteksi keberadaan suatu gen dan juga mengetahui kuantitas gen target pada sampel hingga membandingkan ekspresi gen pada sampel.</p>	<p>Studi ini tidak dilakukan pembatas usia dan jenis kelamin. Studi ini menunjukkan sensitivitas dan spesifitas dalam mendiagnosis kanker mulut. Dan adanya perbandingan antara pasien OSCC, OL dan normal</p>	<p>Kurangnya, dan sulitnya mencari sampel yang sesuai dengan penelitian</p>
<p>Yang, Cheng-Chieh et al./ miR-181 as a putative biomarker for lymph-node metastasis of oral squamous cell carcinoma. <i>J Oral Pathol Med.</i> 2011</p>	<p>Desain Penelitian: Eksperimental Intervensi: Mengukur tingkat ekspresi miR-181 dalam jaringan dan</p>	<p>Dengan qRT-PCR mendeteksi dan mengukur ekspresi miR-181 pada pasien OSCC dan orang sehat. Dari hasil penelitian miR-181 dapat meningkatkan metastasis kelenjar getah bening melalui pengaturan migrasi, yang berpotensi dapat</p>	<p>Dilakukan perbandingan antara 2 pasien normal dan OSCC</p>	<p>Penelitian hanya mengukur satu tipe MikroRNA</p>

May;40(5):397-404. doi: 10.1111/j.1600-0714.2010.01003.x. Epub 2011 Jan 19. PMID: 21244495.	plasma pada pasien OSCC Jumlah Sampel: 51 (39 OSCC dan 12 normal)	dieksploitasi sebagai biomarker yang diduga untuk pasien dengan OSCC.		
S.A. Maclellan, et al., Differential expression of miRNAs in the serum of patients with high-risk oral lesions, <i>Cancer Med.</i> 1 (2) (2012) 268–274. Doi: https://doi.org/10.1002/cam4.17	Desain Penelitian: Eksperimental Intervensi: Melihat ekspresi miRNA dalam serum pasien dengan lesi oral yang berisiko tinggi (HRLs, CIS atau OSCC) Jumlah Sampel: 56 Sampel (30 pasien HRL dan 26 normal)	Didapatkan lima belas jenis miRNA secara signifikan diregulas. Dan lima dari miRNA tersebut Lima dari miRNA ini (miR-16, let-7b, miR-338-3p, miR-223, dan miR-29a) menghasilkan area di bawah kurva ROC (AUC) > 0,8, menunjukkan utilitas sebagai biomarker noninvasif untuk deteksi kanker atau lesi tingkat tinggi. Menggabungkan profil miRNA serum ini dengan teknik skrining dapat sangat meningkatkan sensitivitas dalam deteksi kanker mulut.	Terdapat banyak jenis miRNA yang di uji. Sehingga dapat mengetahui sensitifitas dan spesifitas miRNA	Adanya beberapa sampel atau jenis miRNA yang kurang spesifik atau sensitif
Lui, JC et al., Chang KW. Exploiting salivary miR-31 as a clinical biomarker of oral squamous cell carcinoma. <i>Head Neck.</i> 2012 Feb;34(2):219-24.	Jenis Penelitian: Eksperimental Intervensi: Menguji miR-31 pada saliva sebagai biomarker klinis OSCC	miR-31 dalam air liur pasien dengan OSCC sebelum operasi secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada orang sehat, namun, analisis awal kami menunjukkan tidak ada peningkatan miR-31 in saliva pasien dengan leukoplakia verukosa oral relatif terhadap kontrol. MiR-31	Penelitian ini menunjukkan bagaimana kadar miR-31 dalam saliva yang dapat digunakan sebagai biomarker untuk deteksi dini dan tindak lanjut	Penelitian hanya mengukur satu tipe MikroRNA dan tidak membandingkan saliva atau jaringan/plasma

<p>doi: 10.1002/hed.21713. Epub 2011 Apr 15. PMID: 22083872.</p>	<p>Jumlah Sampel: 79 sampel (45 OSCC, 10 OVL, dan 24 normal)</p>	<p>lebih melimpah di saliva daripada di plasma, menunjukkan miR-31 saliva adalah penanda yang lebih sensitif untuk keganasan rongga mulut. Tapi perbedaan dalam kadar miR-31 ditemukan antara berbagai subset klinis pasien yang berpasangan, seperti pasien dengan / tanpa metastasis nodus leher, dan pasien dengan penyakit stadium I hingga II / III hingga IV, perbedaan tersebut tidak signifikan secara statistik.</p>	<p>pasca operasi karsinoma mulut.</p>	
<p>Emami N et al./ miR-155, miR-191, and miR-494 as diagnostic biomarkers for oral squamous cell carcinoma and the effects of Avastin on these biomarkers. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2020 Oct 31;46(5):341-347. doi:</p>	<p>Desain Penelitian: Eksperimental Intervensi: menyelidiki perubahan tingkat ekspresi miR-155, miR-191, dan miR-494, sebagai biomarker diagnostik, dalam serum pasien OSCC dibandingkan dengan peserta yang sehat.</p>	<p>Sampel yang digunakan adalah darah yang akan di ekspresikan menggunakan RT-PCR. Biomarker miR-155, miR-191, dan miR-494 adalah positif pada 39 (78,0%), 36 (72,0%), dan 34 (68,0%) dari 50 peserta yang terkena OSCC, dan jumlah mereka pada individu sehat adalah 8 (16,0%), 10 (20,0%), dan 7 (14,0%) Tingkat ekspresi miR-155, miR-191, dan miR-494 dalam darah tepi individu yang terkena OSCC lebih tinggi daripada mereka yang sehat.</p>	<p>Dilakukannya eksplorasi efek Avastin pada apoptosis, tingkat ekspresi miR-155, miR-191, dan miR-494, sebagai pengobatan dan penanda diagnostik.</p>	<p>Kurangnya spesifikasi dalam kelompok pasien.</p>

<p>10.5125/jkaoms.2020.4 6.5.341. PMID: 33122459; PMCID: PMC7609927.</p>	<p>Sampel: 100 (15 OSCC, 50 normal)</p>	<p>Selain itu, Avastin pada konsentrasi 400 μM menyebabkan penurunan tingkat ekspresi ketiga biomarker dan peningkatan apoptosis 1,5 kali lipat, 3,5 kali lipat, dan 4 kali lipat pada sampel uji dibandingkan dengan kontrol dalam garis sel HN5. setelah 24, 48, dan 72 jam, masing-masing.</p>		
<p>Liu CJ et al./ Plasma miR-187 is a potential biomarker for oral carcinoma. Clin Oral Investig. 2017 May;21(4):1131-1138. doi: 10.1007/s00784-016-1887-z. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27324473.</p>	<p>Desain Penelitian: Eksperimental Intervensi: Potensi miR-187 pada plasma sebagai biomarker OSCC Jumlah Sampel: 89 (63 OSCC dan 26 normal)</p>	<p>Ekspresi miR-187 dalam jaringan OSCC dan plasma pasien diuji dengan menggunakan RT-PCR kuantitatif. Kekuatan diagnostik ditentukan menggunakan analisis kurva operator penerima. Pengaruh fenotipik miR-187 dalam sel OSCC digambarkan menggunakan ekspresi eksogen. Analisis qRT-PCR menunjukkan tingkat miR-187 yang secara signifikan lebih tinggi sekitar 6,4 kali lipat dalam plasma pasien dibandingkan dengan control. MiR-187 plasma pasca-operasi sekitar 3,0 kali lipat lebih kecil dari miR-187 plasma pra-operasi, dan itu tidak berbeda secara signifikan dari kontrol. ingkat miR- 187 plasma</p>	<p>Adanya evaluasi selama 2 minggu pada setiap sampel, sampel OSCC dalam keadaan terkontrol, dan adanya pengukuran kembali pasca-oprasi. Sampel di bandingkan antara plasma dan jaringan.</p>	<p>Kurangnya, dan sulitnya mencari sampel yang sesuai dengan penelitian</p>

		dapat digunakan untuk membedakan pasien dari kontrol		
Gai C et al./ Salivary extracellular vesicle-associated miRNAs as potential biomarkers in oral squamous cell carcinoma. BMC Cancer. 2018 Apr 18;18(1):439. doi: 10.1186/s12885-018-4364-z. PMID: 29669525; PMCID: PMC5907383.	Desain Penelitian: Eksperimental Intervensi: Melihat potensi Micro-RNA pada OSCC sebagai biomarker Jumlah Sampel: 10 sampel (21 OSCC, 11 normal)	Analisis molekuler miRNA menunjukkan peningkatan regulasi miR-412-3p, miR-512-3p, miR-27a-3p, miR-373-3p, miR-494-3p pada EV saliva dari pasien OSCC. Lebih lanjut, kami menemukan bahwa miR-302b-3p dan miR-517b-3p diekspresikan secara spesifik hanya pada sampel dari kelompok OSCC. Dalam penelitian ini, menunjukkan kemungkinan untuk menggunakan EV saliva sebagai sumber miRNA non-invasif untuk diagnosis OSCC dan mengidentifikasi dua miRNA (miR-412-3p dan miR-512-3p) yang diekspresikan secara berlebihan pada pasien OSCC dan dua miRNA (miR -302b-3p dan miR-517b-3p) secara selektif diperkaya pada EV dari pasien OSCC. Keempat miRNA ini berpotensi untuk digunakan sebagai biomarker.	Terdapatnya Kriteria Inklusi yang cukup spesifik, dan banyaknya miRNA yg di uji	Kurangnya sample control pada penelitian ini. Adanya beberapa sampel (5 sampel) yang memiliki perbedaan
Yamada et al./ Circulating miR-223 in Oral Cancer: Its	Desain Penelitian: Eksperimental	Hasil menunjukkan bahwa hanya ada sedikit miRNA yang bersirkulasi, termasuk miR-223,	Membandingkan antara beberapa jenis kanker mulut	Kurangnya spesifikasi pada pasien OSCC.

<p>Potential as a Novel Diagnostic Biomarker and Therapeutic Target. PLoS One. 2016 Jul 21;11(7):e0159693. doi: 10.1371/journal.pone.0159693. PMID: 27441818; PMCID: PMC4956265.</p>	<p>Intervensi: Kalkulasi MicroRNA, untuk melihat potensi biomarker diagnosis dan terapi Jumlah Sampel: 62 sampel (31 kanker mulut, 31 tanpa kanker)</p>	<p>miR-26a, miR-126, dan miR-21, yang diatur naik pada pasien dengan kanker mulut. Uji validasi berikutnya menunjukkan bahwa kadar miR-223 yang bersirkulasi secara signifikan lebih tinggi (2- kali lipat, P <0,05) pada pasien dengan kanker mulut (n=31) dibandingkan pada mereka yang tidak menderita kanker (n=31). Selain itu, miR-223 ditemukan diregulasi di jaringan normal yang berdekatan dengan tumor dibandingkan dengan jaringan tumor dari pasien dengan kanker mulut.</p>		
<p>Yan Y, et al./ Circulating miRNAs as biomarkers for oral squamous cell carcinoma recurrence in operated patients. Oncotarget. 2017 Jan 31;8(5):8206-8214. doi: 10.18632/oncotarget.14143. PMID: 28030794; PMCID: PMC5352394.</p>	<p>Desain Penelitian: Eksperimental Intervensi: Penelitian ini menyelidiki apakah miRNA yang bersirkulasi dapat berfungsi sebagai penanda biologis untuk memprediksi kekambuhan pasca-operasi. Jumlah Sampel: 11 sampel di Denmark</p>	<p>Karsinoma sel skuamosa oral (OSCC) pada pasien. Sampel plasma dari 8 pasien OSCC Denmark dikumpulkan sebelumnya, dan satu tahun setelah operasi pembedahan, serta dari 3 kontrol sehat Denmark dan dilakukan profil miRNA dengan sekuensing generasi berikutnya. Kekambuhan penyakit tidak terjadi pada 8 pasien ketika sampel plasma pasca operasi diambil.</p>	<p>Adanya perbandingan sampel antar dua negara, dan melihat perbandingan pasca-operasi</p>	<p>Sampel sedikit kurang, dikarenakan kriteria yang cukup sulit didapatkan</p>

	<p>(8 OSCC, 3 normal). 38 sampel di china (20 OSCC, 18 normal)</p>	<p>Berdasarkan data sekuensing, tiga miRNA yang diatur ke atas (miR-148a-3p, miR-26a-5p dan miR-21-5p) dan tiga miRNA yang diatur ke bawah (miR-375, miR-92b-3p dan miR-486-5p) dalam sampel OSCC dibandingkan dengan kontrol yang sehat dipilih untuk validasi qRT-PCR dalam kohort Cina dari 20 sampel plasma yang dikumpulkan sebelumnya, dan 9-12 bulan setelah operasi pembedahan, dan 18 kontrol yang sehat. Kekambuhan penyakit telah terjadi pada 8 dari 20 pasien China pada saat sampel plasma pasca operasi mereka diambil. Hasil qRT-PCR menunjukkan bahwa penurunan regulasi miR-486-5p, miR-375 dan miR-92b-3p sangat terkait dengan kekambuhan OSCC. Studi ini menunjukkan bahwa profil miRNA plasma diubah pada OSCC selama perkembangannya dan dapat digunakan untuk memantau kemungkinan kekambuhan OSCC pada pasien setelah operasi.</p>		
--	--	---	--	--

<p>Cinpolat O et al./ Comparison of microRNA profiles between benign and malignant salivary gland tumors in tissue, blood and saliva samples: a prospective, case-control study. <i>Braz J Otorhinolaryngol.</i> 2017 May-Jun;83(3):276-284. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.03.013. Epub 2016 Apr 27. PMID: 27184509.</p>	<p>Desain Penelitian: Eksperimental Intervensi: Dalam penelitian ini kami bertujuan untuk mengetahui perbedaan ekspresi profil microRNA antara SGT jinak dan ganas Jumlah Sampel: 37 sampel (20 kanker mulut, 17 tanpa kanker)</p>	<p>Di antara mikroRNA yang dipelajari miR-21, miR-23a, miR-27a, miR-223, miR 125b, miR-126, miR-146a, miR-30e turun diatur dalam kelompok jinak dibandingkan dengan kelompok kontrol dalam sampelum (p- nilai masing-masing adalah 0,04, 0,00005, 0,00005, 0,0022, 0,031, 0,00008, 0,044, dan 0,0007). Ketika sampel jaringan dipelajari miR-21, miR-31, miR-199a-5p, miR-146b, miR-345 diregulasi pada kelompok ganas dibandingkan dengan kelompok jinak (nilai p adalah 0,006,0,02, 0,013, 0,013, 0,041, masing-masing). miR-30e menunjukkan peningkatan regulasi yang signifikan secara statistik pada sampel plasma kelompok tumor ganas dibandingkan dengan kelompok jinak (p = 0,034). Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik pada sampel saliva antar kelompok.</p>	<p>Adanya perbandingan antara kanker yang jinak dan ganas.</p>	<p>Hanya terdapat 2 sampel yang mengalami OSCC</p>
<p>Singh P et al./ Circulating MicroRNA-</p>	<p>Desain Penelitian: Eksperimental</p>	<p>Penelitian ini melihat tingkat ekspresi miR-21 ditentukan oleh qRT-PCR dalam serum 20 OSCC,</p>	<p>Adannya hubungan antara ekspresi miR-21</p>	

<p>21 Expression as a Novel Serum Biomarker for Oral Sub-Mucous Fibrosis and Oral Squamous Cell Carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. 2018 Apr 27;19(4):1053-1057. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.4.1053. PMID: 29699056; PMCID: PMC6031776.</p>	<p>Intervensi: Melihat ekspresi microRNA-21 di serum sebagai biomarker untuk fibrosis sub-mukosa mulut dan karsinoma sel skuamosa mulut Jumlah Sampel: 80 sampel (40 kanker mulut, 40 normal)</p>	<p>20 pasien OSMF dan 40 subjek sehat sebagai kontrol. Hasil yang diperoleh dengan uji-t menunjukkan peningkatan yang signifikan pada tingkat ekspresi miR-21 di OSCC dibandingkan dengan OSMF. Studi ini juga mengungkapkan korelasi positif antara ekspresi miR-21 yang lebih tinggi dan pengunyah pan-masala seperti yang ditunjukkan oleh uji-t. Uji statistik, ANOVA juga menunjukkan korelasi positif antara up-regulasi miR-21 pada stadium klinis OSCC. Hasil yang diperoleh dengan uji-t menunjukkan peningkatan yang signifikan pada tingkat ekspresi miR-21 di OSCC dibandingkan dengan OSMF.</p>	<p>dan stadium klinis OSCC dan parameter demografis seperti jenis kelamin, pan-masala, tembakau, merokok, alkohol yang telah dianalisis secara rinci.</p>	
---	---	--	---	--

LAMPIRAN

Lampiran 2: Biodata Penulis

Nama : Hanif Uzwa Hasanah Sudirman
NamaPanggilan : Hanif
Tempat, TanggalLahir : Makassar, 16 Juli 1999
JenisKelamin : Perempuan
Agama : Islam
Alamat : Perdos Tamalanrea AG/39
No. Telpon : 082149356698
Email : hanif.uzwa1679@gmail.com
Motto : “life is choice”



Riwayat Pendidikan

- a. SD : SDIT Ar-Rahmah
- b. SMP : SMP Negeri 12 Makassar
- c. SMA : SMA Negeri 21 Makassar
- d. Universitas : Universitas Hasanuddin

Riwayat Organisasi

- 2011 – 2012 Anggota Mading SMP 12 Makassar
- 2012 – 2013 Bendahara Mading SMP 12 Makassar
- 2014 – 2015 Anggota Karate SMA 21 Makassar
- 2015 – 2016 Anggota Mading SMA 21 Makassar
- 2016 – 2017 Anggota Rohis SMA 21 Makassar
- 2018 – 2020 Divisi IT Medical Youth Research Club FK Unhas
- 2018 - 2019 Divisi Dakwah Pengurus Harian Mesjid Al-Afiyah FK Unhas
- 2018 - 2019 Divisi Dakwah dan Humas LD Asy-Syifaa FK Unhas

Riwayat Kepanitiaan

- 1. Divisi Publikasi dan Dokumentasi Baksos KEMA FK Unhas 2018.
- 2. Divisi Publikasi dan Dokumentasi Desa Binaan KEMA FK Unhas 2019
- 3. Divisi Publikasi dan Dokumentasi HSF FK Unhas 2019
- 4. SC Divisi Publikasi dan Dokumentasi HSF FK Unhas 2020

Riwayat Pelatihan

- 1. Latihan dasar kepemimpinan Islam (SMAN 21 Makassar) 2016
- 2. Basic student leadership training (BEM FK Unhas) 2017

3. Study Dienul Islam SINUS (LD Asy-Syifaa) 2017

Prestasi Akademik dan Non Akademik

1. Juara 2 Lomba Menggambar (Perseni SDIT-Ar-Rahmah 2008)
2. Juara 3 Lomba Menggambar (Perseni SMPN 12 Makassar 2011)
3. Juara 1 Lomba Menggambar (Perseni SMPN 12 Makassar 2012)
4. Juara 3 Majalah Dinding 3D (KEKER Fajar 2012)
5. Juara 2 Majalah Dinding 3D (KEKER Fajar 2013)
6. Juara 1 Seni Kriya Provinsi (FLS2N 2015)
7. Finalis Poster Publik (Soedirman Medical Scientific Competition 2018)
8. Finalis Public Poster dan Essay Competition (Yode Institute 2018)
9. Finalis Poster Publik (Hasanuddin Scientific Fair 2019)
10. Finalis Video Edukasi (Hasanuddin Scientific Fair 2019)
11. Juara 1 Video Edukasi (Hasanuddin Scientific Fair 2019)
12. Juara 1 Poster Publik (Islamic Medical Fair 2019)
13. Finalis Poster Publik (INTERMEDISCO 2019)
14. Finalis Poster Publik (Hasanuddin Scientific Fair 2020)
15. Finalis Video Edukasi (Hasanuddin Scientific Fair 2020)
16. Juara 1 Poster Publik (Hasanuddin Scientific Fair 2020)
- 17.