

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

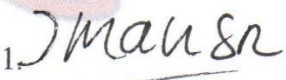


SKRIPSI

“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 the name.

(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.

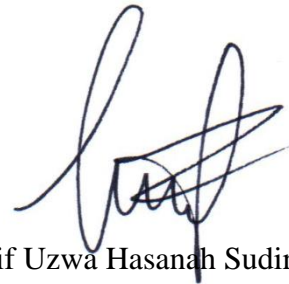
Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya doa, bantuan, dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih banyak kepada:

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:

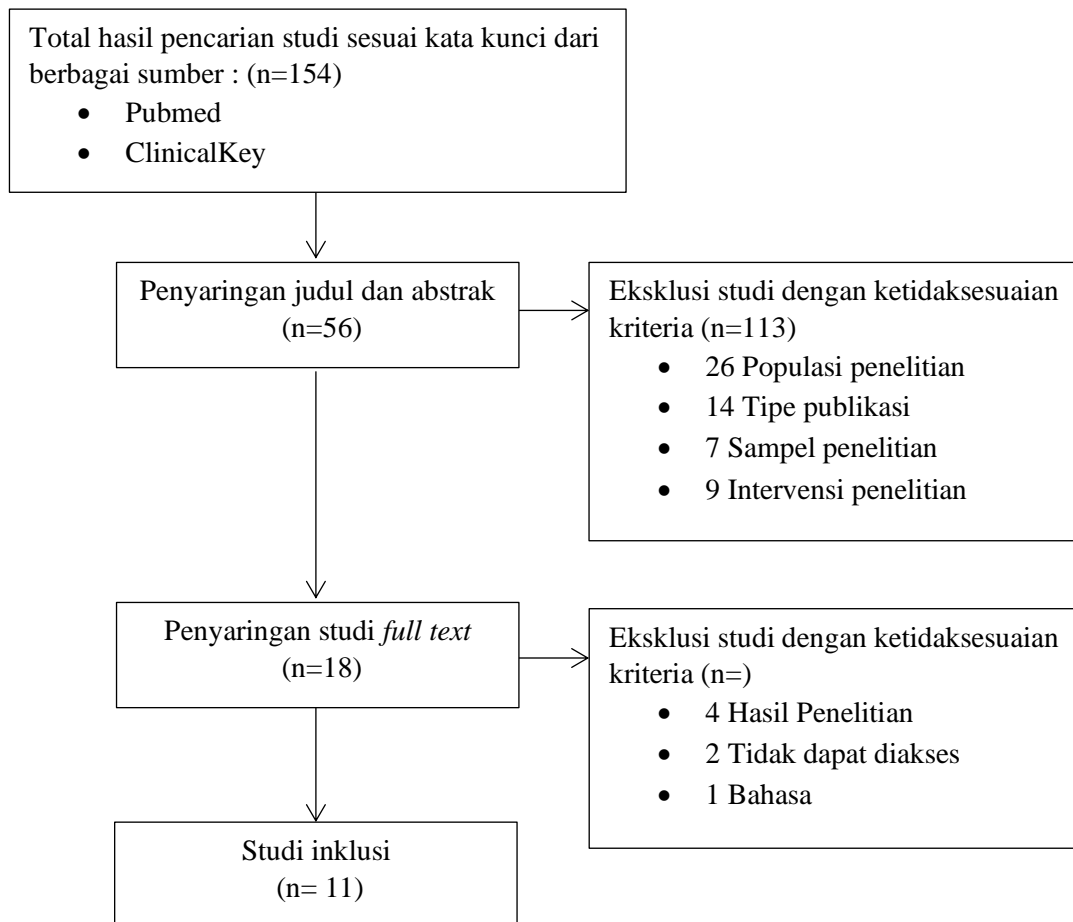
1. Population/problem yang diteliti yaitu Pasien Kanker mulut, *oral quamous cell carcinoma* (OSCC)
2. Intervention yang dimaksud yaitu MicroRNA (miRNA)
3. Comparison yang dimaksud adalah tidak ada kriteria
4. Outcome yang dimaksud yaitu biomarker nonivasi pada kanker mulut

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	