

Diterbitkan untuk Ujian Akhir Tahap II (Terbuka)

DISERTASI

**PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU
JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER*
MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN
A1, A3, A1 DAN A3, SERTA A1-A6**



ISNIN ANANG MARHANA

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

DISERTASI

**PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU
JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER*
MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN
A1, A3, A1 DAN A3 SERTA A1-A6**



ISNIN ANANG MARHANA

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

DISERTASI

**PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU
JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER*
MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN
A1, A3, A1 DAN A3 SERTA A1-A6**

ISNIN ANANG MARHANA

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

**PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU
JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER*
MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN
A1, A3, A1 DAN A3 SERTA A1-A6**

**DISERTASI
Untuk memperoleh Gelar Doktor
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran
Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga**

Oleh :

ISNIN ANANG MARHANA

011417017344

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

**PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU
JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER*
MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN
A1, A3, A1 DAN A3 SERTA A1-A6**

TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 4 JANUARI 2021

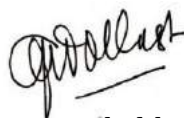
Oleh

Promotor



Prof. Dr. H. Muhammad Amin, dr., Sp.P(K)
NIP. 194708101974121002

Kopromotor



Dr. Gondo Mastutik drh., M.Kes
NIP. 197306272002122001

Mengetahui
KPS Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor



Prof. Dr. H. Hendy Hendarto, dr., SpOG(K)
NIP. 196108172016016101

**Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan dinilai
oleh panitia penguji Ujian Tahap I (Tertutup)
pada Tanggal 4 Januari 2021**

Panitia penguji :

- | | | |
|---------|---|---|
| Ketua | : | 1. Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., M.Sc., Sp.Par(K) |
| Anggota | : | 2. Prof. Dr. H.Muhammad Amin,dr.,Sp.P(K) |
| | | 3. Dr. Gondo Mastutik drh., M.Kes |
| | | 4. Prof. Dr.I Ketut Sudiana, Drs., M. Si |
| | | 5. Prof. Dr. Jusak Nugraha,dr.,MS.,Sp.P(K) |
| | | 6. Dr. Irawati Djaharuddin, dr., SpP(K) |
| | | 7. Dr. Windhu Purnomo, dr.,MS. |

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Disertasi berjudul :

**PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU
JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER*
MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN
A1, A3, A1 DAN A3 SERTA A1-A6**

tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar Doktor di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surabaya, 24 Mei 2021

Yang membuat pernyataan,



Isnin Anang Marhana
NIM 011417017344

UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama kami panjatkan puji syukur ke hadirat Allah Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang atas segala rahmat dan karunianya sehingga karya akhir dengan judul “**Pengembangan Diagnosis Kanker Paru Jenis *Non Small Cell Lung Cancer* Menggunakan Ekspresi Melanoma Associated Antigen A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6**” dapat diselesaikan. Terima kasih tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya kami ucapkan kepada:

1. Prof. Dr. Muhammad Amin, dr., Sp.P(K), Promotor disertasi saya yang dengan penuh perhatian telah memberikan dorongan, bimbingan, *support* dan saran di tengah kesibukan beliau.
2. Dr. Gondo Mastutik, drh., M. Kes, selaku Ko-Promotor disertasi, yang dalam kesibukannya masih berkenan meluangkan waktu untuk membimbing, memberi petunjuk dan dorongan yang sangat besar untuk dapat menyelesaikan disertasi saya ini.
3. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., M.T., Ak., CMA, Rektor UNAIR yang telah memberikan kami kesempatan untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
4. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K) Dekan FK UNAIR, dan Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Sc., Sp.PD., K-EMD, FINASIM Dekan FK Unair periode 2010-2015 dan Prof. Dr. Soetojo, dr., SP.U(K) Dekan FK Unair periode 2015-2020 yang telah memberikan kami kesempatan untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
5. Prof. Dr. H. Hendy Hendarto, dr., SpOG(K), Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr., M.Sc, Sp.PD, K-R, FINASIM selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga periode 2015-2020

yang telah memberikan kami bimbingannya mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

6. Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS (K), Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo, dan dr. H. Harsono Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo pada periode sebelumnya, yang telah memberikan kami kesempatan untuk belajar di Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
7. Winariani Kosoemoprodjo, dr., SpP(K), MARS, Ketua Departemen/ SMF Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi periode 2011-2019 dan Helmia Hasan, dr. Sp.P(K), M.Pd.Ked Ketua Departemen/ SMF Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi periode 2019-2020 yang telah mengizinkan saya untuk mengikuti pendidikan Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
8. Pembimbing dan Penguji kami, Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., M.Sc., Sp.Par(K), Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K), Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si, Dr. Daniel Maranatha, dr., Sp.P(K), Dr. Windhu Purnomo, dr.,MS, Dr. Susanthi Djajalaksana, dr., Sp.P(K) dan Dr. Irawati Djaharuddin, dr., Sp.P(K) yang dalam kesibukannya senantiasa mau meluangkan waktunya untuk membimbing dan memberikan petunjuk.
9. Para dosen di Program Pascasarjana Universitas Airlangga, yang senantiasa menginspirasi dan menambah wawasan keilmuan saya.
10. Isnu Pradjoko, dr., Sp.P(K), senior dan mentor saya dibidang Intervensi Paru atas segala dedikasi, support dan perhatiannya selama ini.
11. Segenap Staf Paru: Dr. Soedarsono, dr., Sp.P(K), Dr. Resti Yudhawati, dr., Sp.P(K), Tutik Kusmiati, dr., Sp.P(K), Arief Bakhtiar, dr., Sp.P(K), Prastuti Asta W., dr., Sp.P, Wiwin Is Effendi, dr., Sp.P(K), PhD, Anna Febriani, dr., Sp.P(K), Ariani Permatasari, dr., Sp.P(K), Irmu Syafa'ah, dr., Sp.P(K), Farah Fatmawati, dr., Sp.P(K), Alfian Nur Rosyid, dr., Sp.P(K), Wahyu Dwi, dr., Sp.P dan Herley Windo Setiawan, dr., Sp.P yang telah

menemani hari-hari saya mengabdikan di Departemen/ KSM Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FK Unair/ RSUD dr. Soetomo Surabaya.

12. Atika S.Si, M.Kes, pembimbing statistik yang telah sabar membimbing kami dalam menyelesaikan karya akhir ini.
13. Ayah Soleh (alm) dan ibu Soedjarwati (alm), yang telah memberikan kasih sayang dan cinta kasih yang tulus. Terimakasih atas dukungan dan doa yang tak pernah putus demi keberhasilan kami dalam menyelesaikan pendidikan Doktor ini.
14. Bapak dan ibu mertua, Adam Subakti dan Dwi Sasi yang selalu memberikan doa restu dan dukungan kepada saya selama menempuh pendidikan Doktor ini.
15. Istri tercinta dr. Olivia Mahardani Adam, SpS dan anak-anak tercinta Radinka Azzahra Iviaputri, Nadhira Aurelia Iviaputri dan Janitra Alana Iviaputri yang senantiasa sabar dan selalu memberikan cinta, kasih sayang, semangat, dukungan dan doa dalam menempuh pendidikan doktor ini.
16. Kakak dan keluarga, Ika Elvie Yulinsyah, S.K.M, Agung Mulyo Widodo, ST, M.Sc, Yanathifal Salsabila Anggraeni dan Sabrina Azalia Sekar Anggraeni.
17. Saudara dari istri dan keluarga, Yessi Adam Connery, S.E, Indra Ranu Kusuma, S.T, MSc, Ratu Balqis Fernando, Ratu Neffertiti Fernando, Muhammad Nur Prayoga, Naailah Kusuma Rahayu, Shafia Nuura Aida,. Sofia Viona Adam, A.Md, Sugianto, Sharren Elvaretta P.F, Keefano Fharzana A.F, Kyreinara Adreena T.F. Sheilla Marissa Adam, A.Md, Hisbullah Huda A.Md, Kennard Arjuna Huda Zabdan, Keyra Hanum Azqaneeta Huda.
18. Segenap staf administrasi dan tenaga pendidikan di lingkungan Departemen/ KSM Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FK UNAIR dan RSUD dr. Soetomo, khususnya di Ruang Tindakan Paru Gedung Diagnostik Center Lantai 6, terimakasih atas bantuan dan kerjasamanya selama kami menempuh pendidikan dokter spesialis.

19. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu oleh kami, yang telah membantu selama pendidikan dan penyusunan karya akhir ini.

Akhir kata dengan segala kerendahan hati, semoga disertasi ini memberikan manfaat bagi penulis dan bagi dunia pendidikan khususnya bidang Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi. Terimakasih.

Surabaya, 2 Februari 2021

Penulis

RINGKASAN

PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER* MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN A1, A3, A1 DAN A3 SERTA A1-A6

Kanker paru memiliki angka harapan hidup 5 tahun yang paling rendah dari seluruh jenis kanker yaitu di bawah 18%. Lebih dari dua pertiga kanker paru baru dapat didiagnosis saat kanker paru dalam stadium lanjut yang sudah memiliki angka harapan hidup yang rendah, sehingga perlu diupayakan pengembangan diagnostik kanker paru, terutama yang dapat mendiagnosis pada stadium dini. *Melanoma-associated antigen* (MAGE) diketahui berperan pada proses onkogenesis dan penghambatan apoptosis dengan cara memblok siklus kaspase. Ekspresi gen MAGE I dideteksi pada beberapa tumor, misalkan kanker paru. mRNA MAGE RT PCR menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk deteksi dini kanker paru. Namun masih perlu diteliti lebih lanjut bagaimana sensitifitasnya bila dibandingkan dengan pemeriksaan konvensional sitologi dan histopatologi. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hasil perbandingan mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 dengan hasil histopatologi dan sitopatologi pada tumor paru NSCLC.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada Februari 2017-September 2019. Sampel penelitian adalah spesimen biopsi penderita kanker paru yang memenuhi kriteria inklusi untuk menjalani tindakan *core biopsy*, BAL, dan *forceps biopsy* yaitu sebanyak 100 pasien (31 *core biopsy*, 37 BAL dan 33 *forceps biopsy*). Data diperoleh dari rekam medis Ruang Tindakan Paru dan Poli Onkologi di RSUD Dr Soetomo. Data demografi dan karakteristik subjek dianalisis secara deskriptif Analisis data menggunakan uji Statistik tabel 2x1 (*Chi Square*), uji McNemar dan uji Kappa. Spesimen kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan *sequencing* menggunakan *Genetic Analyzer (Applied Biosystems, USA)*.

Hasil histopatologi menunjukkan mayoritas adenocarcinoma (31.6%). MAGE apabila dibandingkan dengan hasil histopatologi didapatkan tidak terdapat perbedaan bermakna hasil MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 dan A3 serta MAGE A1-A6 pada jaringan sentral ($p > 0,05$). Hasil Uji Kappa pada jaringan sentral menunjukkan terdapat kesesuaian yang bermakna antara gen MAGE A1 (rendah), gen MAGE A3 (cukup), gen MAGE A1 dan A3 (rendah) dan MAGE A1-6 (cukup), serta pada data jaringan sentral tidak terdapat perbedaan bermakna dengan hasil histopatologi dengan hasil Uji Kappa menunjukkan terdapat kesesuaian yang bermakna ($p < 0,05$), dengan tingkat kesesuaian cukup. Sensitifitas dan spesifitas tertinggi didapat pada ekspresi mRNA MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 and A3 and MAGE A1-6 pada lesi sentral, dengan ekspresi 35,7, sensitifitas 78,6, spesifitas 75,0, Mc Nemar tes didapat kesesuaian yang baik dengan pemeriksaan HPA.

Didapatkan mutasi gen dan single nucleotide polymorphism (SNP) pada DNA 216 urutan ke 94 gen MAGE A1 regio sentral

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa Pemeriksaan biologi molekular dengan menggunakan tumor antigen mRNA MAGE A1, mRNA MAGE A3, mRNA MAGE A1 dan A3 serta mRNA MAGE A1-A6 dapat dijadikan alternatif untuk pengembangan diagnosis kanker paru.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF LUNG CANCER DIAGNOSIS OF NON SMALL CELL LUNG CANCER USING THE EXPRESSION OF MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN A1, A3, A1 DAN A3, AND A1-6

Lung cancer has the lowest 5 year life expectancy of all types of cancer, which is under 18%. More than two-thirds of lung cancer can only be diagnosed when lung cancer is in an advanced stage which already has a low life expectancy, so it is necessary to develop lung cancer diagnostics, especially those that can diagnose at an early stage. Melanoma-associated antigen (MAGE) is known to play a role in oncogenesis and inhibition of apoptosis by blocking the caspase cycle. MAGE I gene expression was detected in several tumors, for example the lung cancer mRNA MAGE RT PCR showed promising results for early detection of lung cancer. However, it still needs to be further investigated how sensitive it is when compared to conventional cytology and histopathology examinations. Therefore, this study aims to determine the comparison of the mRNA MAGE A1, A3, A1 and A3 as well as A1-A6 with the histopathological and cytopathological results of NSCLC lung tumors.

This research was an analytic observational study conducted at RSUD Dr. Soetomo Surabaya in August-September 2019. The research sample was a biopsy specimen of lung cancer patients who fulfilled the inclusion criteria to undergo core biopsy, BAL, and forceps biopsy, namely 100 patients (31 core biopsy, 37 BAL and 33 forceps biopsy). The data were obtained from the medical records of Pulmonology Interventional Room and Oncology Clinic at Dr Soetomo Hospital. Data analysis used the 2x1 table statistical test (Chi Square), McNemar test and Kappa test using SPSS For Mac Version 20.00. The specimen was then followed by sequencing examination) using a Genetic Analyzer (Applied Biosystems, USA).

Based on the histopathological results, the majority were adenocarcinoma (31,6%). The results of the Kappa test on cetral lesion showed significant conformity between MAGE A1 (low), MAGE A3 (sufficient), MAGE A1 and A3 (Low) and MAGE A1-6 (sufficient). When compared with the histopathological results, MAGE showed no significant differences in the results of MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 and A3 and MAGE A1-A6 in the central lessions ($p > 0.05$). The results of the Kappa test on the central lessions showed a significant conformity between the MAGE A1 gene (low), the MAGE A3 gene (sufficient), the MAGE A1 and A3 genes (low) and MAGE A1-6 (sufficient), and in the central lessions there was no significant difference with the histopathological results with the Kappa test results showing a significant agreement ($p < 0.05$), with a sufficient level of conformity. The highest sensitivity and specificity were obtained in the expression of mRNA MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 and A3 and MAGE A1-6 in central lesions, with an expression of 35.7, sensitivity 78.6, specificity 75.0, Mc Nemar test obtained a good fit with the HPA examination.

The sequencing results were carried out on the specimens. 1 genetic mutations and 1 single nucleotide polymorphisms were obtained from DNA number 216 at order 92 MAGE A1 central lesions.

From this study it can be concluded that molecular biology examination using tumor antimRNA MAGE A1, MAGE A3 gene, MAGE A1 and A3 genes and MAGE A1-A6 genes can be used as an alternative for developing lung cancer diagnosis.

ABSTRAK

PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER* MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN A1, A3, A1 DAN A3 SERTA A1-A6

Latar Belakang

Melanoma-associated antigen (MAGE) adalah salah satu tumor antigen yang diketahui berperan pada proses onkogenesis dan penghambatan apoptosis. Sebagai pengembangan diagnosis kanker paru, MAGE perlu diteliti lebih lanjut bila dibandingkan dengan pemeriksaan konvensional sitologi dan histopatologi.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada Februari 2017-September 2019. Sampel penelitian adalah spesimen biopsi penderita kanker paru meliputi 31 *core biopsy*, 37 BAL, dan 33 *forceps biopsy*.

Hasil

Hasil histopatologi menunjukkan mayoritas adenocarcinoma (31.6%). MAGE apabila dibandingkan dengan hasil histopatologi didapatkan tidak terdapat perbedaan bermakna hasil MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 dan A3 serta MAGE A1-A6 pada jaringan sentral ($p > 0,05$). Hasil Uji Kappa pada jaringan sentral menunjukkan terdapat kesesuaian yang bermakna antara gen MAGE A1 (rendah), gen MAGE A3 (cukup), gen MAGE A1 dan A3 (rendah) dan MAGE A1-6 (cukup), serta pada data jaringan sentral tidak terdapat perbedaan bermakna dengan hasil histopatologi dengan hasil Uji Kappa menunjukkan terdapat kesesuaian yang bermakna ($p < 0,05$), dengan tingkat kesesuaian cukup. Sensitivitas dan spesifitas tertinggi didapat pada ekspresi mRNA MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 and A3 and MAGE A1-6 pada lesi sentral, dengan ekspresi 35,7, sensitivitas 78,6, spesifisitas 75,0, Mc Nemar tes didapat kesesuaian yang baik dengan pemeriksaan HPA. Pada pemeriksaan sequencing, didapatkan 1 mutasi genetik dan 1 *single nucleotide polymorphism* pada MAGE A1 lesi sentral.

Kesimpulan

Pemeriksaan biologi molekular dengan menggunakan tumor antigen MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 dan A3 serta MAGE A1-A6 dapat dijadikan alternatif untuk pengembangan diagnosis kanker paru, khususnya kanker paru dengan lokasi di sentral.

Kata Kunci: Melanoma Antigen, *non small cell lung cancer*, biologi molekuler

ABSTRACT

THE DEVELOPMENT OF LUNG CANCER DIAGNOSIS, TYPE OF NON SMALL CELL LUNG CANCER USING THE EXPRESSION OF MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN A1, A3, A1 AND A3 AS WELL AS A1-A6

Background

Melanoma-related antigen (MAGE) is a tumor antigen that is known to play a role in oncogenesis and inhibition of apoptosis. MAGE need to be further investigated compared to the conventional sitology and histopathology examinations.

Methods

This research was an analytic observational diagnostic study conducted at Dr. Soetomo Hospital Surabaya Indonesia in February 2017-September 2019. Sample was a biopsy specimen of lung cancer patients including 31 core biopsy, 37 BAL and 33 forceps biopsy.

Results

Histopathological results showed the majority of adenocarcinomas (31.6%). When compared with the histopathological results, the MAGE gene found no significant differences in the results of the MAGE A1 gene, MAGE A3 gene, MAGE A1 and A3 gene and MAGE A1-A6 gene in central tissue with PA results ($p > 0.05$). Kappa test on the central tissue showed a significant conformity between MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 and A3 genes and MAGE A1-6. There were no significant differences with the histopathological results with the Kappa test results showing a significant conformity ($p < 0.05$), with a sufficient level of suitability. The highest sensitivity and specificity are expression of MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 and A3 and MAGE A1-6 from central lesion, with expression 35,7, sensitivity 78,6, specificity 75,0 with Mc Nemar test 0,056 showed the good suitability with histopathology examinations. The sequencing results were carried out on the specimens. 1 genetic mutations and 1 single nucleotide polymorphis were obtained from MAGE A1 central lesions.

Conclusions

Molecular biology tests using tumor antigen MAGE A1, MAGE A3 gene, MAGE A1 and A3 genes and MAGE A1-A6 genes can be used as an alternative for the development of lung cancer diagnosis, especially lung cancer with a central location.

Keyword: Melanoma Antigen, *non small cell lung cancer*, molecular biology

DAFTAR ISI

Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Lembar Pengesahan	iv
Penetapan Panitia Penguji	v
Pernyataan Originalitas	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	viii
RINGKASAN	xii
SUMMARY	xiii
ABSTRAK	xv
DAFTAR TABEL	xxii
DAFTAR GAMBAR	xxiii
DAFTAR LAMPIRAN	xxiv
DAFTAR LAMBANG	xxv
 BAB 1	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.3.1 Tujuan umum	6
1.3.2 Tujuan khusus	7
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.4.1 Manfaat teori	7
1.4.2 Manfaat praktis	8
 BAB 2	 9
2.1 Kanker Paru	9
2.1.1 Immunologi kanker paru	9
2.1.2 Patogenesis kanker paru	12
2.1.3 Diagnosis kanker paru	13
2.2 Tumor Antigen	15
2.3 Epigenetik Kanker Paru	20
2.3.1 Metilasi DNA	21
2.3.2 Peran hipermetilasi pada karsinogenesis	24
2.4 Melanoma Antigen	25
2.4.1 Hubungan antara struktur dan fungsi mRNA MAGE	29
2.4.2 Fungsi mRNA MAGE dalam perkembangan sel dan apoptosis	29
2.4.3 Ekspresi mRNA MAGE pada kanker	30
2.4.4 Profil famili mRNA MAGE pada <i>Non-Small Cell Lung Carcinoma</i> (NSCLC)	35
2.5 <i>Reverse transcriptase polymere chain reaction</i>	39
2.6 Intervensi Diagnostik Paru	41
2.6.1 <i>Fiber optic bronchoscopy</i>	41

2.6.2	<i>Forceps biopsy</i>	43
2.6.3	<i>Broncho alveolar lavage</i>	45
2.6.4	<i>Core biopsy</i>	47
2.7	<i>DNA Sequence</i>	48
BAB 3		52
3.1	Kerangka Konsep	52
3.2	Penjelasan Kerangka Teori	53
3.3	Hipotesis Penelitian.....	54
BAB 4		55
4.1	Rancangan Penelitian	55
4.2	Lokasi dan Waktu Penelitian	55
4.3	Populasi, Sampel dan Besar Sampel	55
4.3.1	Populasi penelitian	55
4.3.2	Sampel penelitian	56
4.3.3	Besar sampel	57
4.4	Teknik Pengambilan Sampel.....	58
4.5	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	58
4.5.1	Variabel penelitian	58
4.5.2	Definisi operasional variabel	59
4.6	Instrumen dan Prosedur Penelitian.....	62
4.6.1	Instrumen penelitian.....	62
4.6.2	Prosedur Penelitian.....	63
4.7	Etika Penelitian	66
4.8	Analisis Data	66
4.9	Kerangka Operasional Penelitian.....	67
BAB 5		68
5.1	Karakteristik Sampel Penelitian.....	70
5.2	Hasil Diagnosis Histopatologi pada Spesimen Biopsi Jaringan Regio Perifer dan Sentral.....	71
5.3	Ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6 pada Jaringan Regio Perifer dan Sentral	73
5.4	Perbedaan Ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 dengan Diagnosis Histopatologi pada Spesimen regio Perifer dan Sentral	75
5.5	Urutan Terbaik dari mRNA MAGE yang diteliti berdasarkan hasil Sensitifitas dan Spesifisitasnya	79
5.5.1	mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 Sentral	79
5.5.2	mRNA MAGE A1-A6 Sentral	80
5.5.3	mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 Total	81
5.5.4	mRNA MAGE A1 dan A3 Sentral.....	82
5.5.5	mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 Perifer.....	83
5.5.6	mRNA MAGE A3 Sentral	84

5.5.7	mRNA MAGE A1-A6 Total	85
5.5.8	mRNA MAGE A1 Sentral	86
5.5.9	mRNA MAGE A1 dan A3 Total	87
5.5.10	mRNA MAGE A1-A6 Perifer	88
5.5.11	mRNA MAGE A1 Total	89
5.5.12	mRNA MAGE A1 dan A3 Perifer	90
5.5.13	mRNA MAGE A1 Perifer.....	91
5.5.14	mRNA MAGE A3 Total	92
5.5.15	mRNA MAGE A3 Perifer.....	93
5.6	Analisis Sensitifitas dan Spesifisitas Ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 Dibandingkan dengan Hasil Diagnosis Histopatologi pada Jaringan Paru Perifer dan Sentral.....	95
5.7	Hasil <i>Sequencing</i>	111
5.7.1	Hasil <i>sequencing</i> mRNA MAGE A1	111
5.7.2	Hasil <i>sequencing</i> mRNA MAGE A3	112
5.8	Ringkasan Hasil Penelitian	113
5.8.1	Ringkasan hasil perbedaan ekspresi MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6 dengan diagnosis histopatologi	113
5.8.2	Ringkasan hasil sensitifitas dan spesifisitas mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6	114
5.8.3	Ringkasan urutan mRNA MAGE berdasarkan nilai sensitifitas dan spesifisitasnya	115
5.8.4	Ringkasan hasil mutasi genetik mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6	117
BAB 6		118
6.1	Karakteristik Pasien Kanker Paru	118
6.2	Hasil Diagnosis Histopatologi pada Spesimen Biopsi Jaringan Regio Perifer dan Sentral.....	119
6.3	Perbedaan Ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 dengan Diagnosis Histopatologi pada Spesimen Regio Perifer dan Sentral	123
6.4	Analisis Sensitifitas dan Spesifisitas Ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 Dibandingkan dengan Hasil Diagnosis Histopatologi pada Jaringan Paru Perifer dan Sentral.....	129
6.5	Pembahasan Sequencing mRNA MAGE A1, A3, A1 dan 3 serta A1-A6.....	131
6.6	Ringkasan Hasil Penelitian	135
6.6.1	Ringkasan hasil perbedaan ekspresi MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6 dengan diagnosis histopatologi	135
6.6.2	Pembahasan hasil sensitifitas dan spesifisitas MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6	136
6.7	Keterbatasan Penelitian.....	139
6.8	Temuan Baru.....	139

BAB 7	141
7.1 Kesimpulan	141
7.2 Saran.....	142
DAFTAR PUSTAKA	144
LAMPIRAN.....	156

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1	Distribusi karakteristik sampel penelitian berdasarkan usia, jenis kelamin, dan histopatologi	70
Tabel 5.2	Hasil histopatologi pada tumor paru sentral dan perifer.....	71
Tabel 5.3	Hasil histopatologi pada core biopsy, BAL dan forceps biopsy	72
Tabel 5.4	mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 dengan lokasi tumor paru.....	73
Tabel 5.5	Ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6 pada beberapa spesimen sampling	74
Tabel 5.6	Ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 dengan Diagnosis Histopatologi pada Spesimen	77
Tabel 5.7	Ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 dibandingkan dengan hasil histopatologinya	78
Tabel 5.8	Hasil Statistik mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 Sentral	79
Tabel 5.9	Hasil Statistik mRNA MAGE A1-A6 Sentral.....	80
Tabel 5.10	Hasil Statistik mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 Total.....	81
Tabel 5.11	Hasil Statistik mRNA MAGE A1 dan A3 Sentral.....	82
Tabel 5.12	Hasil Statistik mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 Perifer.....	83
Tabel 5.13	Hasil Statistik mRNA MAGE A3 Sentral.....	84
Tabel 5.14	Hasil Statistik mRNA MAGE A1-A6 Total.....	85
Tabel 5.15	Hasil Statistik mRNA MAGE A1 Sentral.....	86
Tabel 5.16	Hasil Statistik mRNA MAGE, A1 dan A3 Total.....	87
Tabel 5.17	Hasil Statistik mRNA MAGE A1-A6 Perifer.....	88
Tabel 5.18	Hasil Statistik mRNA MAGE A1 Total.....	89
Tabel 5.19	Hasil Statistik mRNA MAGE A1 dan A3 Perifer.....	90
Tabel 5.20	Hasil Statistik mRNA MAGE A1 Perifer.....	91
Tabel 5.21	Hasil Statistik mRNA MAGE A3 Total.....	92
Tabel 5.22	Hasil Statistik mRNA MAGE A3 Perifer.....	93
Tabel 5.23	Urutan terbaik sensitifitas dan spesifisitas mRNA MAGE berdasarkan regio sentral, perifer dan total.	94
Tabel 5.24	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1 dan Hasil PA Core biopsy.....	95
Tabel 5.25	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1 dan Hasil PA BAL.....	96
Tabel 5.26	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1 dan Hasil PA	97

	Forceps Biopsy.....	
Tabel 5.27	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A3 dan Hasil PA Core biopsy.....	98
Tabel 5.28	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A3 dan Hasil PA BAL.....	99
Tabel 5.29	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A3 dan Hasil PA Forceps Biopsy.....	100
Tabel 5.30	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1 dan A3 dan Hasil PA Core biopsy.....	101
Tabel 5.31	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1 dan A3 dan Hasil PA BAL.....	102
Tabel 5.32	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1 dan A3 dan Hasil PA Forceps Biopsy.....	103
Tabel 5.33	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1-A6 dan Hasil PA Core Biopsy.....	104
Tabel 5.34	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1-A6 dan Hasil PA BAL.....	105
Tabel 5.35	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1-A6 dan Hasil PA Forceps Biopsy.....	106
Tabel 5.36	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6 dan Hasil PA Core Biopsy.....	107
Tabel 5.37	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6 dan Hasil PA BAL.....	108
Tabel 5.38	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6 dan Hasil PA Forceps Biopsy.....	109
Tabel 5.39	Sensitifitas dan Spesifisitas mRNA MAGE.....	110

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Patogenesis kanker paru, progresivitas dari jaringan normal menjadi jaringan ganas	12
Gambar 2.2	Pengenalan dan respons imun anti tumor.....	17
Gambar 2.3	Lokasi ubfamily mRNA MAGE pada kromosom X.....	28
Gambar 2.4	Proporsi ekspresi mRNA MAGE di jaringan tumor dan non tumor pada NSCLC.....	36
Gambar 2.5	Berbagai Macam Contoh Alat Forceps biopsy.....	44
Gambar 2.6	Perubahan pada Insiden Relatif pada Tipe Sel Kanker Paru 1973-2010.....	48
Gambar 2.7	Skema proses sequencing (four-colour Sanger).....	49
Gambar 4.8	Diagram alur penghilangan DNA genom dan sintesis	64
Gambar 5.1	Kriteria inklusi dan eksklusi.....	69
Gambar 5.2	Hasil Sequencing mRNA MAGE A1	111
Gambar 5.3	Kenaikan sensitifitas dan spesifisitas MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6.....	115
Gambar 6.	Temuan baru analisis ekspresi, sensitifitas dan spesifisitas mRNA MAGE pada tumor paru regio sentral dan perifer.....	137
Gambar 6.2	Temuan baru analisis ekspresi, sensitifitas dan spesifisitas mRNA MAGE pada tumor paru regio total	138

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Surat Keterangan Lolos Kaji Etik.....	156
Lampiran 2.	<i>Information for Consent</i>	158
Lampiran 3.	Persetujuan Sebagai Subyek Penelitian	164
Lampiran 4.	Persetujuan Tindakan Kedokteran	165
Lampiran 5.	Lembar Pengumpulan Data	166
Lampiran 6.	Hasil Uji Statistik	170

Daftar Lambang

&	= dan
$\geq$	= lebih dari sama dengan
$\leq$	= kurang dari sama dengan
%	= persen
\$	= dollar
/	= per
cd	= candela
IU	= international unit

Daftar Singkatan

ALK	: <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
APCs	: <i>Antigen Presenting Cells</i>
ASR	: <i>Age-Standardized Rate</i>
BAL	: <i>Bronchoalveolar lavage</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
cDNA	: <i>Complementary DNA</i>
CNB	: <i>Core Needle Biopsy</i>
CT	: <i>Computed tomography</i>
CTA	: <i>Cancer/testis antigen</i>
CEA	: <i>Carcinoembryonic antigen</i>
CRI	: <i>Cardio Risk Index</i>
CTLs	: <i>Cell T Limfosit Citotoxic</i>
DC	: <i>Dendritic Cells</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DNMT	: <i>DNA methyltransferase</i>
dNTP	: <i>Deoksiribonukleotida trifosfat</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr virus</i>
<i>E-cadherin</i>	: <i>epithelial cadherin</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factors</i>
FNAB	: <i>Fine Needle Aspiration Biopsy</i>
GAPDH	: <i>Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase</i>
HER2	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
HBV	: <i>Hepatitis B Virus</i>
HPV	: <i>Human Papilloma Virus</i>
IL-4	: <i>Interleukin 4</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
IASLC	: <i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
IFN- γ	: <i>Interferon Gamma</i>
KGB	: <i>Kelenjar Getah Bening</i>
KNPK	: <i>Komite Nasional Penanggulangan Kanker</i>
MAGE	: <i>Melanoma associated antigen</i>
MHD	: <i>MAGE Homolog Domain</i>
MLH1	: <i>MutL Homolog 1</i>
NPV	: <i>Negative Predictive value</i>
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>
NK	: <i>Natural killer</i>
NSCLC	: <i>Non-small-cell lung cancer</i>
NSE	: <i>Neuron- specific enolase</i>
PA	: <i>Patologi Anatomi</i>
PCNB	: <i>Percutaneous Needle Aspiration Biopsy</i>

PPV	: <i>Positive predictive value</i>
PSA	: <i>Prostate-Specific Antigens</i>
PTLB	: <i>Percutaneous transthoracic lung biopsy</i>
RFLPs	: <i>Restriction Fragment Length Polymorphisms</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcriptase- Polymerase chain reaction</i>
SCLC	: <i>Small-cell lung cancer</i>
SQCC	: <i>Squamous Cell Carcinoma</i>
SNP	: <i>Single-Nucleotide Polymorphism</i>
TAA	: <i>Tumor associated antigen</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>
VHL	: <i>Von Hippel-Lindau syndrome</i>
VNTR	: <i>Variable Number Tandem Repeat</i>