

**miR-218 SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK ORAL
SQUAMOUS CELL CARCINOMA (OSCC):
SYSTEMATIC REVIEW**

SKRIPSI



Oleh:

ANIS FATIMAH ZAFAR
NIM: 021911133039

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**miR-218 SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK ORAL
SQUAMOUS CELL CARCINOMA (OSCC):
SYSTEMATIC REVIEW**

SKRIPSI



Oleh:

ANIS FATIMAH ZAFAR
NIM: 021911133039

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**miR-218 SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK ORAL
SQUAMOUS CELL CARCINOMA (OSCC):
SYSTEMATIC REVIEW**

SKRIPSI

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan
Pendidikan Dokter Gigi Di Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Airlangga Surabaya**

Oleh:

ANIS FATIMAH ZAFAR
NIM: 021911133039

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta

Prof. Dr. Retno Pudji Rahayu.,
drg., M.Kes., Sp. PMMF(K)
NIP: 195911141986032002

Sisca Meida Wati., drg.,
M.Kes., Sp. PMMF, Ph.D
NIP: 198805192012122002

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

Skripsi ini telah diuji pada tanggal 15 Desember 2022

PANITIA PENGUJI SKRIPSI

- 1. Bambang Sumaryono., drg., M.Kes., Sp. PMMF(K)**
(Ketua Penguji)
- 2. Prof. Dr. Theresia Indah Budhy., drg., M.Kes., Sp. PMMF(K)**
(Anggota Penguji)
- 3. Prof. Dr. Retno Pudji Rahayu., drg., M.Kes., Sp. PMMF(K)**
(Pembimbing Utama)
- 4. Sisca Meida Wati., drg., M.Kes., Sp. PMMF, Ph.D**
(Pembimbing Serta)

SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Anis Fatimah Zafar

NIM : 021911133039

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi

Fakultas : Kedokteran Gigi

Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul:

**miR-218 SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK *ORAL SQUAMOUS CELL*
*CARCINOMA (OSCC): SYSTEMATIC REVIEW***

Apabila suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan. Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 15 Desember 2022



Anis Fatimah Zafar

NIM: 021911133039

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunianya, sehingga skripsi saya yang berjudul “miR-218 SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA (OSCC): *SYSTEMATIC REVIEW*” ini dapat diselesaikan dengan tepat waktu. Perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Agung Sosiawan, drg. M.Kes., M.H selaku dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
2. Prof. Dr. Retno Pudji Rahayu., drg., M.Kes., Sp. PMMF(K) selaku Ketua Departemen dan dosen pembimbing utama yang telah memberikan izin, bimbingan, masukan, dan arahan selama penyusunan skripsi.
3. Sisca Meida Wati., drg., M.Kes., Sp. PMMF, Ph.D selaku dosen pembimbing serta yang juga telah memberikan masukan, evaluasi, koreksi, dan meluangkan waktu untuk membimbing saya selama penyusunan skripsi.
4. Bambang Sumaryono., drg., M.Kes., Sp. PMMF(K), Prof. Dr. Theresia Indah Budhy., drg., M.Kes., Sp. PMMF(K), dan drg. Astari Puteri selaku dosen-dosen penguji yang memberikan tanggapan, saran, dan masukan yang membangun demi pencapaian hasil skripsi yang baik.
5. Seluruh dosen dan staf pengajar Departemen Patologi Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
6. Ayah dan ibu tersayang Abdur Rahman Ahmad Zafar dan Siti Khoiriyah, yang telah memberikan dukungan moral dan material selama skripsi, adik terasayang Asmah Aisyah Zafar, juga keluarga besar atas kasih sayang dan dukungannya selama ini.
7. Teman-teman Desmodentium angkatan 2019 dan juga seluruh Civitas Akademika FKG Unair.
8. Pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu per satu terkait dalam pembuatan skripsi ini.

Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan di waktu yang akan datang.

miR-218 SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA (OSCC): SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Background: Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) is the most common, accounting for more than 90%, of malignancy in head and neck cancers with around 50-60% 5-year survival rate. miR-218 is a non-coding RNA that plays roles in various cancer progression. Overexpression of miR-218 can inhibit proliferation, migration, and invasion in OSCC cells which makes miR-218 can act as a prognostic factor for OSCC patients. **Purpose:** To study the mir-218 expression as a prognostic factor of OSCC. **Methods:** Article searches were conducted on ScienceDirect, PubMed, and ProQuest using the keywords “miR-218”, “OSCC”, and “prognostic factor”. Articles were included if they described miR-218 as a prognostic factor of OSCC. **Result:** miR-218 expression in OSCC cells is lower compared to normal cells and it will continually decrease within the cancer progression. Gremlin-1 (GREM1) is one of the miR-218 targets that is highly expressed in OSCC cells. GREM1 activates TGF- β 1 which will initiate the SMAD signaling pathway to increase epithelial-mesenchymal transition (EMT). This condition will increase cell invasion, migration, and proliferation making the OSCC prognosis worse. **Conclusion:** miR-218 can act as a prognostic factor of OSCC.

Keywords: miR-218; OSCC; prognostic factor

**miR-218 SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK ORAL SQUAMOUS CELL
CARCINOMA (OSCC): SYSTEMATIC REVIEW**

ABSTRAK

Latar Belakang: *Oral Squamous Cell Carcinoma* (OSCC) merupakan jenis malignansi yang paling umum dan ditemukan pada lebih dari 90% kasus keganasan di kepala dan leher. *5-year survival rate* pada OSCC yaitu 50%-60%. miRNA-218 merupakan *non-coding* RNA yang memiliki peran penting pada progresi berbagai kanker. Peningkatan ekspresi miR-218 dapat menurunkan proliferasi, migrasi, dan invasi sel OSCC yang membuat miR-218 dapat digunakan sebagai faktor prognostik yang penting untuk pasien OSCC. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari ekspresi miR-218 sebagai faktor prognostik OSCC. **Metode:** Pencarian artikel dilakukan pada basis data *ScienceDirect*, *PubMed*, dan *ProQuest* menggunakan kata kunci “*miR-218*”, “*OSCC*”, dan “*prognostic factor*”. Dipilih artikel yang mendeskripsikan miR-218 sebagai faktor prognostik OSCC. **Hasil:** Ekspresi miR-218 pada sel OSCC lebih rendah dibandingkan sel normal dan akan semakin menurun seiring dengan progresi OSCC. Salah satu target miR-218 adalah *Gremlin-1* (GREM1) yang meningkat ekspresinya pada sel OSCC. GREM1 akan mengaktifkan TGF- β 1 yang selanjutnya menginisiasi *SMAD signaling pathway* untuk meningkatkan *epithelial-mesenchymal transition* (EMT). Kondisi ini akan mendorong invasi, migrasi, dan proliferasi sel yang membuat prognosis OSCC menjadi buruk. **Kesimpulan:** miR-218 dapat digunakan sebagai faktor prognosis OSCC.

Kata kunci: miR-218; OSCC; faktor prognosis

DAFTAR ISI

Halaman

SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI	iv
SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRACT.....	vii
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR BAGAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat Teoritis	3
1.4.2 Manfaat Praktik.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kanker	5
2.2 <i>Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC)</i>	6
2.2.1 Patogenesis.....	6
2.2.2 Faktor Risiko	8
2.2.3 Klasifikasi	9
2.2.4 Prognosis	11
2.2.4.1 Proliferasi Sel OSCC.....	14
2.2.4.2 Invasi Jaringan Sekitar	15
2.2.4.3 Migrasi Jaringan Sekitar	17
2.3 miRNA	19
2.4 miR-218	21
2.5 <i>Gremlin-1 (GREM1)</i>	23
2.6 TGF- β 1	25
2.7 <i>SMAD Signaling Pathway</i>	27
2.8 <i>Snail</i>	29
2.9 <i>E-cadherin</i>	30
2.10 <i>Vimentin</i>	32
BAB 3. KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	34
3.1 Kerangka Konseptual	34
3.2 Keterangan Kerangka Penelitian.....	35

BAB 4. METODE <i>LITERATURE REVIEW</i>	36
4.1 Jenis Penulisan	36
4.2 Metode Pengumpulan Data	36
4.3 Tahapan <i>Literature Review</i>	36
4.3.1 Identifikasi Masalah	37
4.3.2 Pencarian Data	37
4.3.3 Penyaringan Data	37
4.3.4 Kelayakan.....	39
4.3.5 Ekstraksi Data	39
4.4 Analisis Data	39
BAB 5. HASIL <i>LITERATURE REVIEW</i>	41
5.1 Pencarian Literatur	41
5.2 Hasil Seleksi Jurnal	42
BAB 6. PEMBAHASAN	48
BAB 7. SIMPULAN	59
7.1 Simpulan	59
7.2 Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA	60

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. T – Tumor primer.....	9
Tabel 2.2. N – Nodus limfa regional.....	10
Tabel 2.3. M – Metastasis jauh	10
Tabel 2.4. Penggolongan stadium	11
Tabel 4.1. Basis data <i>literature review</i>	36
Tabel 4.2. Kriteria inklusi	38
Tabel 4.3. Kriteria eksklusi	38
Tabel 5.1. Daftar hasil seleksi jurnal.....	43

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Klasifikasi faktor prognostik OSCC	13
Gambar 2.2. Faktor molekuler prognostik OSCC.....	14
Gambar 2.3. Kaskade metastasis kanker.....	17
Gambar 2.5. Skema proses sintesis miRNA	21
Gambar 2.6. Jalur pensinyalan SMAD	28

DAFTAR BAGAN

	Halaman
Bagan 3.1. Kerangka konseptual.....	36
Bagan 5.1. Diagram PRISMA: Tahapan <i>literature review</i>	41

DAFTAR SINGKATAN

AMH	: <i>Anti-Mullerian Hormone</i>
BMP	: <i>Bone Morphogenetic Proteins</i>
CDK4	: <i>Cyclin-dependent kinase 4</i>
Co-Smads	: <i>common-partner SMAD</i>
DFS	: <i>Disease-free survival</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DSS	: <i>Disease-specific survival</i>
E-cadherin	: <i>Epithelial cadherin</i>
ECM	: <i>Extracellular matrix</i>
EMT	: <i>Epithelial-mesenchymal transition</i>
ERK	: <i>Extracellular-signal-regulated kinase</i>
GDF	: <i>Growth Differentiation Factors</i>
GDNF	: <i>Glial-derived Neurotrophic Factors</i>
GREM1	: <i>Gremlin-1</i>
HMGA2	: <i>High Mobility Group AT-Hook 2</i>
LAP	: <i>Latency Associated Peptide</i>
LLC	: <i>Large Latent Complex</i>
LTBP	: <i>Latent TGF-β Binding Protein</i>
miRNA	: <i>Micro ribonucleic acid</i>
MMP	: <i>Matrix metalloproteinases</i>
OS	: <i>Overall survival</i>
OSCC	: <i>Oral Squamous Cell Carcinoma</i>
PFS	: <i>Progressive-free survival</i>
PSA	: <i>Prostate-specific antigen</i>
RFS	: <i>Recurrence-free survival</i>
RISC	: <i>RNA-induced silencing complexes</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
SLC	: <i>Small Latent Complex</i>
SLIT 3	: <i>Slit Guidance Ligand 3</i>
SLIT2	: <i>Slit Guidance Ligand 2</i>
SSP	: <i>Sistem Saraf Pusat</i>

TGF- β : *Transforming Growth Factor- β*
VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*