

KARYA AKHIR

ANALISIS EKSPRESI

MINICHROMOSOME MAINTENANCE-2 (MCM-2) DAN

CYCLIN D1 PADA MENINGIOMA



Yuliana Kurniawati

Dyah Fauziah

DEPARTEMEN / SMF PATOLOGI ANATOMIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA /
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SOETOMO
SURABAYA
2017

KARYA AKHIR

ANALISIS EKSPRESI

MINICHROMOSOME MAINTENANCE-2 (MCM-2) DAN

CYCLIN D1 PADA MENINGIOMA



Oleh :

Yuliana Kurniawati, dr

NIM. 011328146301

Pembimbing :

Dyah Fauziah, dr., Sp.PA(K)

DEPARTEMEN / SMF PATOLOGI ANATOMIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA /
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SOETOMO
SURABAYA
2017

**ANALISIS EKSPRESI
MINICHROMOSOME MAINTENANCE-2 (MCM-2) DAN
CYCLIN D1 PADA MENINGIOMA**

KARYA AKHIR

**Untuk memperoleh Gelar Dokter Spesialis
Dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga**

**Oleh :
Yuliana Kurniawati, dr
NIM. 011328146301**

**DEPARTEMEN / SMF PATOLOGI ANATOMIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA /
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SOETOMO
SURABAYA
2017**

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Yuliana Kurniawati, dr

NIM : 011328146301

Judul Penelitian : **ANALISIS EKSPRESI *MINICHROMOSOME*
MAINTENANCE-2 (MCM-2) DAN CYCLIN D1 PADA
MENINGIOMA**

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian ini merupakan hasil karya akhir sendiri dan benar keasliannya serta berasal dari data asli dan bukan hasil rekayasa.

Apabila di kemudian hari, penelitian ini mengandung plagiasi atau autoplajiasi atau penjiplakan atas karya orang lain, maka saya bersedia bertanggung jawab dan menerima sanksi.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tidak dipaksakan.

Dibuat di : Surabaya

Pada tanggal : 18 Desember 2017

Yang membuat pernyataan



Yuliana Kurniawati, dr

LEMBAR PERSETUJUAN

**ANALISIS EKSPRESI
MINICHROMOSOME MAINTENANCE-2 (MCM-2) DAN
CYCLIN D1 PADA MENINGIOMA**

Karya akhir ini telah diujikan
pada tanggal 18 Desember 2017 dan telah direvisi

Pembimbing :



Dyah Fauziah, dr., Sp.PA(K)

NIP. 19731205 200312 2 001

Mengetahui :

Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Dyah Fauziah, dr., Sp.PA(K)

NIP. 19731205 200312 2 001

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

**ANALISIS EKSPRESI
MINICHROMOSOME MAINTENANCE-2 (MCM-2) DAN
CYCLIN D1 PADA MENINGIOMA**

Karya akhir ini telah diujikan
pada tanggal 18 Desember 2017

Panitia penguji :

Sjahjenny Mustokoweni, dr., Sp.PA(K), MIAC

Dyah Fauziah, dr., Sp.PA(K)

Anny Setijo Rahaju, dr., Sp.PA(K)

Dr. Willy Sandhika, dr., M.Si., Sp.PA(K)

Prof. Dr. I Ketut Suidiana, drs., M.Si

Dr. Hari Basuki N, dr., M.Kes

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Kuasa karena berkat hikmat dan tuntunan-Nya, karya akhir dengan judul “Analisis Ekspresi *Minichromosome Maintenance-2* (MCM-2) dan Cyclin D1 pada Meningioma” ini dapat diselesaikan sebagai salah satu persyaratan kelulusan PPDS-1 bidang Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Penulis menyampaikan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada para guru dan berbagai pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan sehingga karya akhir ini dapat selesai tepat pada waktunya. Dengan hormat penulis sebutkan :

- Dyah Fauziah, dr., Sp.PA(K) sebagai pembimbing sekaligus Koordinator Program Studi PPDS-1 Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, atas segala perhatian, bantuan, dukungan semangat, saran dan petunjuk yang diberikan dalam pembuatan karya akhir ini serta atas seluruh bimbingan dan masukan selama menempuh pendidikan spesialisasi
- Sjahjenny Mustokoweni, dr., Sp.PA(K), MIAC sebagai Kepala Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang senantiasa memberi dukungan, motivasi dan semangat untuk terus belajar dan berkarya serta selalu memberikan kesempatan untuk memanfaatkan fasilitas selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini
- Anny Setijo Rahaju, dr., Sp.PA(K) sebagai Sekretaris Program Studi PPDS-1 Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, atas segala bantuan, petunjuk, motivasi, dorongan, dan bimbingan yang diberikan selama

menempuh pendidikan spesialisasi sehingga semua tugas dapat terselesaikan dengan baik

- Etty Hary Kusumastuti, dr., Sp.PA(K), MIAC sebagai dosen wali dan Kepala Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala bantuan, dukungan, semangat, motivasi dan petunjuk yang diberikan selama menempuh pendidikan spesialisasi
- Dr. Willy Sandhika, dr., M.Si, Sp.PA(K) sebagai koordinator bidang penelitian dan ilmiah PPDS-1 Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, serta sebagai Sekretaris Program Studi pada awal pendidikan penulis atas masukan dan arahan dalam pembuatan karya ilmiah yang baik dan benar
- Dr. Hari Basuki N, dr., M.Kes. sebagai pembimbing statistik yang banyak membantu dalam penyusunan rancangan dan metodologi penelitian serta menganalisis data yang diperoleh
- Prof. Dr. I Ketut Sudiana, drs., M.Si yang telah turut memberi pengarahan, saran dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini
- Prof. Dr. Endang Joewarini, dr., Sp.PA(K) sebagai guru besar yang telah banyak memberi kesempatan, mengajarkan kemandirian, kedisiplinan dan tanggung jawab serta selalu memberi petunjuk selama menempuh pendidikan spesialisasi
- Prof. Dr. Soehartono Taat Putra, dr., MS sebagai guru besar yang senantiasa memberikan semangat dan dorongan untuk berpikir maju dalam ilmu pengetahuan dan pengembangan penelitian

- Prof. Dr. Juliati Hood Alsagaff, dr., MS., Sp.PA(K), FIAC sebagai guru besar Patologi Anatomi yang meskipun telah memasuki masa purna bakti namun masih membagi pengalaman dan memberikan semangat untuk belajar
- Prof. J.H. Lunardi, dr., Sp.PA(K), FIAC sebagai guru besar Patologi Anatomi atas ilmu dan bimbingan serta kesempatan konsultasi selama masa pendidikan
- Prof. Dr. Moh. Nasih, SE., MT., Ak., CMA. sebagai Rektor Universitas Airlangga saat ini dan Prof. Dr. H. Fasich, Apt. sebagai Rektor Universitas Airlangga pada masa awal pendidikan penulis, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan spesialisasi Patologi Anatomi di Universitas Airlangga
- Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K) sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga saat ini dan Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., MSc, Sp.PD, K-EMD, FINASIM sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga pada masa awal pendidikan penulis, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan spesialisasi Patologi Anatomi di Universitas Airlangga
- Harsono, dr. sebagai direktur RSUD dr. Soetomo saat ini dan Dodo Anondo, dr., MPH sebagai direktur RSUD dr. Soetomo pada masa awal pendidikan penulis yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk bekerja dan belajar di dalam lingkungan RSUD dr. Soetomo Surabaya
- Tulus Panuwun, dr., MS, Sp.PA(K) sebagai Kepala Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo pada masa awal pendidikan penulis, yang telah

banyak membagi pengalaman dan ilmu selama menempuh pendidikan spesialisasi

- Suparman, dr., Sp.PA(K) yang selalu memberikan banyak petunjuk dalam pengelolaan jaringan serta bimbingan praktis dalam mengeluarkan hasil patologi yang bijaksana
- Koesoemowardojo dr., MSc, Sp.PA(K) yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan dan petunjuk praktis sebagai bekal menjadi ahli patologi setiap Jumat pagi
- Faroeck Hoesin, dr., Sp.PA(K) sebagai staf pengajar yang senantiasa memberikan bimbingan dan petunjuk sebagai bekal menjadi ahli patologi
- Dr. Imam Susilo, dr., Sp.PA(K), Dr. Gondo Mastutik, drh., M.Kes, Alphania Rahniayu, dr., Sp.PA, Nila Kurniasari, dr., Sp.PA, Heriyawati, dr., Sp.PA, Grace Ariani, dr., Sp.PA, dan Ridholia, dr., Sp.PA yang senantiasa memberikan bimbingan, masukan, dan petunjuk dalam melaksanakan tugas keseharian selama menempuh pendidikan spesialisasi
- Roebijanti, dr., Sp.PA sebagai Kepala Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Haji Surabaya, beserta staf, atas kesempatan, bimbingan, petunjuk dan kerja sama yang baik selama penulis menjalani putaran di RSUD Haji
- Semua rekan PPDS I Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas kekompakan, rasa persaudaraan, dukungan dan kerja sama yang baik selama menempuh pendidikan spesialisasi

- Seluruh karyawan dan karyawan Instalasi Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala bantuan, rasa persaudaraan dan kerja sama yang baik selama ini
- Seluruh keluarga tersayang, papa dr. Nurhadi, mama Indrawati, adik Nike Kurniawati, SKG, yang tiada putus memberikan bantuan, dorongan, semangat, dan doa selama menempuh pendidikan spesialisasi
- Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, yang turut menyumbangkan tenaga dan saran dalam penyelesaian karya akhir ini

Penulis menyadari bahwa tulisan ini memiliki banyak kekurangan dan masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, masukan dan saran yang membangun sangat penulis harapkan. Semoga karya ini bermanfaat.

Surabaya, Desember 2017

Penulis

ANALISIS EKSPRESI *MINICHROMOSOME MAINTENANCE-2* (MCM-2) DAN CYCLIN D1 PADA MENINGIOMA

Yuliana Kurniawati, Dyah Fauziah

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga /
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang : Derajat histopatologi meningioma menurut WHO berhubungan dengan kekambuhan dan prognosis. Meningioma derajat II dapat sulit dibedakan dengan derajat I khususnya pada kasus dengan mitosis yang sulit diidentifikasi dan bergantung pada pengamatan subjektif. MCM-2 dan Cyclin D1 berperan dalam siklus sel dan telah dilaporkan terekspresi berlebihan pada banyak neoplasma ganas

Tujuan : Untuk menganalisis ekspresi MCM-2 dan Cyclin D1 pada meningioma derajat I, II, dan III serta hubungan antara ekspresi MCM-2 dan Cyclin D1 pada derajat histopatologi meningioma.

Metode : Studi analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel adalah 25 blok parafin pasien meningioma di RSUD Dr. Soetomo Surabaya antara tahun 2012-2016 yang dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu meningioma derajat I, II, dan III. Dilakukan pulasan imunohistokimia dengan antibodi MCM-2 dan Cyclin D1. Ekspresi MCM-2 dan Cyclin D1 dinilai berdasarkan persentase sel tumor yang terpusat positif pada inti. Perbedaan ekspresi MCM-2 dianalisis dengan uji *Brown-Forsythe* dan *Games-Howell*. Perbedaan ekspresi Cyclin D1 dianalisis dengan uji *Oneway ANOVA* dan *Tukey HSD*. Korelasi antara ekspresi MCM-2 dan Cyclin D1 pada meningioma dianalisis menggunakan uji korelasi *Spearman*.

Hasil : Terdapat perbedaan bermakna ekspresi MCM-2 pada meningioma derajat I, II, dan III ($p=0,000$). Terdapat perbedaan bermakna ekspresi Cyclin D1 antara meningioma derajat I dan II serta derajat I dan III ($p<0,050$), tetapi tidak terdapat perbedaan ekspresi Cyclin D1 antara meningioma derajat II dan III ($p>0,050$). Terdapat korelasi positif antara ekspresi MCM-2 dan ekspresi Cyclin D1 pada semua derajat meningioma ($r_s=0,683$, $p=0,000$).

Kesimpulan : MCM-2 dapat digunakan untuk membedakan meningioma derajat I, II, dan III. Cyclin D1 dapat membedakan meningioma derajat I dan II serta derajat I dan III tetapi tidak dapat membedakan derajat II dan III. Peningkatan ekspresi MCM-2 seiring dengan peningkatan ekspresi Cyclin D1 pada semua derajat meningioma.

Kata kunci : Meningioma, MCM-2, Cyclin D1

ANALYSIS OF MINICHROMOSOME MAINTENANCE-2 (MCM-2) AND CYCLIN D1 EXPRESSION IN MENINGIOMA

Yuliana Kurniawati, Dyah Fauziah

*Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga
/ Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia*

ABSTRACT

Background : World Health Organization histopathological grading of meningioma is associated with recurrence and clinical outcome. Grade II meningioma can be difficult to distinguish with grade I especially in case which mitosis is not easily identified, and this condition render to subjective assesment. MCM-2 and Cyclin D1 play crucial role in cell cycle and have been reported overexpressed in many malignant tumors

Objective : To analyze the expression of MCM-2 and Cyclin D1 in various meningioma grading, as well as analyzing the correlation between MCM-2 and Cyclin D1 expressions with histopathological grading of meningioma.

Methods : This was an analytical observational study with cross sectional approach. Samples were 25 meningioma cases in Dr. Soetomo Hospital Surabaya between 2012-2016, divided into grade I, grade II, and grade III and stained with antibody against MCM-2 and Cyclin D1. MCM-2 and Cyclin D1 expression were assessed using Labelling Index. The MCM-2 expression differences were analyzed with Brown-Forsythe and Games-Howell test. The Cyclin D1 expression differences were analyzed with Oneway ANOVA and Tukey HSD test. The correlation between MCM-2 and Cyclin D1 expression in meningioma was analyzed with Spearman Correlation test.

Results : There was significant difference in expression of MCM-2 within various meningioma grading ($p=0,000$). There was significant difference in expression of Cyclin D1 within grade I and II also within grade I and III ($p<0,050$), but not in grade II and III ($p>0,050$). There was also significant positive correlation between MCM-2 and Cyclin D1 in various meningioma grading ($r_s=0,683$, $p=0,000$).

Conclusion : MCM-2 expression may play role in distinguishing various meningioma grading. Cyclin D1 can distinguish grade I and II also grade I and III, but not grade II and III. Overexpression MCM-2 was along with Cyclin D1 in various meningioma grading.

Keywords : Meningioma, MCM-2, Cyclin D1

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL DEPAN.....	i
HALAMAN SAMPUL DALAM	ii
HALAMAN PRASYARAT GELAR	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	iv
LEMBAR PERSETUJUAN	v
PENETAPAN PANITIA PENGUJI	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
ABSTRAK.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xx
DAFTAR SINGKATAN	xxi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat akademis	5

1.4.2 Manfaat Operasional	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Meningioma	6
2.1.1 Epidemiologi.....	6
2.1.2 Etiologi dan Patogenesis	8
2.1.3 Gambaran Histopatologi Meningioma.....	9
2.1.4 Meningioma derajat I.....	12
2.1.5 Meningioma derajat II.....	16
2.1.6 Meningioma derajat III	18
2.1.7 Tatalaksana dan Prognosis	19
2.2 Siklus Sel	20
2.3 Minichromosome Maintenance-2 (MCM-2)	23
2.4 Cyclin D1	25
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	28
3.1 Kerangka Konseptual.....	28
3.2 Hipotesis	30
BAB 4 METODE PENELITIAN	31
4.1 Rancangan Penelitian.....	31
4.2 Populasi dan Sampel Penelitian	31
4.3 Variabel Penelitian.....	32
4.4 Batasan Operasional.....	32
4.5 Cara Kerja	35
4.6 Alur Penelitian	36

4.7 Tempat dan Waktu Penelitian.....	36
4.8 Analisis data.....	37
BAB 5 HASIL PENELITIAN	38
5.1 Karakteristik Penderita.....	39
5.1.1 Distribusi Usia	39
5.1.2 Distribusi Jenis Kelamin	40
5.2 Karakteristik Meningioma	40
5.2.1 Lokasi Tumor.....	40
5.2.2 Derajat Histopatologik Meningioma.....	41
5.3 Ekspresi MCM-2.....	43
5.4 Ekspresi Cyclin D1	46
5.5 Korelasi Ekspresi MCM-2 dan Ekspresi Cyclin D1	50
BAB 6 PEMBAHASAN.....	51
6.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	51
6.2 Ekspresi MCM-2.....	53
6.3 Ekspresi Cyclin D1	57
6.4 Korelasi Ekspresi MCM-2 dan Ekspresi Cyclin D1	61
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	63
7.1 Kesimpulan	63
7.2 Saran	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN.....	70

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1	Karakteristik Penderita	39
Tabel 5.2	Lokasi Tumor	41
Tabel 5.3	Distribusi Tumor menurut Derajat Histopatologik	40
Tabel 5.4	Rerata, Standar Deviasi, Nilai Median, Nilai Minimum dan Maksimum serta Nilai p dari Ekspresi MCM-2 pada Meningioma	43
Tabel 5.5	Nilai <i>Cut Off</i> Ekspresi MCM-2 pada Meningioma derajat I dan II....	45
Tabel 5.6	Nilai <i>Cut Off</i> Ekspresi MCM-2 pada Meningioma derajat II dan III.....	45
Tabel 5.7	Rerata, Standar Deviasi, Nilai Median, Nilai Minimum dan Maksimum serta Nilai p dari Ekspresi Cyclin D1 pada Meningioma	46
Tabel 5.8	Nilai <i>Cut Off</i> Ekspresi Cyclin D1 pada Meningioma derajat I dan II/III	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Insidens Kasus Meningioma di United States Tahun 2002-2006	7
Gambar 2.2 Lokasi Meningioma tersering	7
Gambar 2.3 Hubungan Kelainan Genetik dengan Inisiasi dan Progresifitas Meningioma.....	9
Gambar 2.4 Makroskopik Meningioma	10
Gambar 2.5 Berbagai Varian Histologi Meningioma Jinak (WHO derajat I).	16
Gambar 2.6 Gambaran Histologi Meningioma derajat II.	18
Gambar 2.7 Gambaran Histologi Meningioma derajat III.	19
Gambar 2.8 Siklus Pembelahan Sel	21
Gambar 2.9 Peran Cyclin, Cyclin Dependent Kinase dan inhibitor Cyclin Dependent Kinase.....	23
Gambar 2.10 Mekanisme Regulasi Replikasi DNA	25
Gambar 2.11 Diagram Ekspresi Cyclin D1 pada Siklus Sel Normal.	27
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	28
Gambar 5.1 Distribusi Meningioma berdasarkan Kelompok Usia	39
Gambar 5.2 Distribusi Meningioma berdasarkan Jenis Kelamin	40
Gambar 5.3 Distribusi Meningioma berdasarkan Lokasi Tumor	41
Gambar 5.4 Meningioma transisional, WHO derajat I (Pulasan HE).....	42
Gambar 5.5 Meningioma atipikal, WHO derajat II (Pulasan HE).....	42
Gambar 5.6 Meningioma rhabdoid, WHO derajat III (Pulasan HE)	42
Gambar 5.7 Ekspresi MCM-2.....	44
Gambar 5.8 Korelasi Ekspresi MCM-2 dengan Derajat Meningioma.. ..	46

Gambar 5.9 Ekspresi Cyclin D1..	48
Gambar 5.10 Korelasi Ekspresi Cyclin D1 dengan Derajat Meningioma	49
Gambar 5.11 Korelasi Ekspresi MCM-2 dan Ekspresi Cyclin D1..	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Hasil Uji Statistik	70
Lampiran 2	Teknik Pulasan Imunohistokimia dengan Antibodi MCM-2 dan Cyclin D1.....	80
Lampiran 3	<i>Data sheet</i> antibodi MCM-2.....	82
Lampiran 4	<i>Data sheet</i> antibodi Cyclin D1.....	83
Lampiran 5	Keterangan Laik Etik Penelitian.....	85

DAFTAR SINGKATAN

ATP	Adenosine Triphosphate
Bcl	B cell lymphoma
CCND	Cyclin D1
CDC	Cell Division Cycle
CDK	Cyclin - Dependent Kinases
CEA	Carcinoembrionic Antigen
CIP	CDK Interacting Protein
CKI	Cyclin – dependent Kinase Inhibitor
Dbf	Dumbbell former
DNA	Deoxyribonucleic acid
E2F	E2 Factor
HE	Hematoxilin Eosin
HPF	High Power Field
IHK	Imunohistokimia
INK	Inhibitor of CDK
kD	kilo Dalton
KIP	Kinase Inhibitory Protein
LI	Labelling Index
MCM	Minichromosome Maintenance
MDM2	Mouse Double Minute 2
NF2	Neurofibromatosis tipe 2

NF2LOH	Neurofibromatosis 2 Loss of Heterozygosity
OR	Origin of Replication
ORC	Origin Recognition Complex
PAS	Periodic Acid Schiff
PCNA	Proliferating Cell Nuclear Antigen
PRAD	Parathyroid Adenoma
pRB	Protein Retinoblastoma
Pre-RC	Pre Replication Complex
qRT-PCR	Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standar Deviasi
WHO	World Health Organization