

DAFTAR ISI

SAMPUL DALAM.....	i
HALAMAN AWAL DISERTASI.....	ii
PRASYARAT GELAR.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI.....	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
RINGKASAN	xii
<i>SUMMARY</i>	xiv
ABSTRACT	xvi
DAFTAR ISI.....	xvii
DAFTAR TABEL.....	xxiii
DAFTAR GAMBAR	xxiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxv
ARTI LAMBANG, SINGKATAN, DAN ISTILAH.....	xxvi
BAB 1_PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan	7
1.3.1 Tujuan Umum	7
1.3.2 Tujuan Khusus	7
1.4 Manfaat	8
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	8
1.4.2 Manfaat Praktis	9
BAB 2_TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 Infeksi VHB	10

2.1.1	Epidemiologi Infeksi VHB	10
2.1.2	Struktur VHB	12
2.1.3	Siklus Hidup VHB	14
2.1.4	Imunopatogenesis Infeksi VHB	16
2.2	<i>Chronic Liver Disease</i>	21
2.2.1	Hepatitis Kronis	21
2.2.2	Sirosis Hati.....	23
2.2.3	Karsinoma Hepatoseluler.....	25
2.3	Gen dan Genom.....	29
2.3.1	Struktur dan Fungsi Genom.....	29
2.3.2	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (SNP).....	30
2.3.3	Mutasi Gen.....	31
2.3.4	Pemeriksaan <i>Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism</i> (PCR-RFLP).....	33
2.4.	<i>Tumor Necrosis Factor-α</i> (TNF- α).....	35
2.5	<i>Transforming Growth Factor-β1</i>	39
2.6	Protein P53	42
2.7	Perubahan Gen yang Berperan pada Perjalanan Klinis Infeksi VHB	43
2.7.1	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i> Gen TNF- α	43
2.7.2	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i> Gen TGF- β 1	44
2.7.3	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i> Gen p53	46
2.7.4	Mutasi Gen X VHB	48
2.8	<i>Viral Load</i> VHB.....	51
BAB 3	<u>KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS</u>	53
3.1	Kerangka Konseptual.....	53
3.2	Penjelasan Kerangka Konseptual.....	54
3.3	Hipotesis Penelitian.....	56
BAB 4	<u>METODE PENELITIAN</u>	57
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	57
4.2	Populasi, Sampel, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel.....	57
4.2.1	Populasi.....	57
4.2.2	Sampel.....	58
4.2.3	Besar Sampel	59
4.2.4	Teknik Pengambilan Sampel	60

4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Variabel	61
4.3.1 Variabel Penelitian.....	61
4.3.2 Definisi Operasional Variabel.....	61
4.4 Bahan Penelitian.....	64
4.4.1 Bahan Penelitian untuk Pengambilan Darah dan Isolasi PBMC ...	64
4.4.1.1 Bahan untuk pengambilan darah	64
4.4.1.2 Bahan untuk isolasi <i>Peripheral Blood Mononuclear Cell</i> (PBMC).....	64
4.4.2. Bahan untuk Identifikasi SNP gen TNF- α , TGF- β 1, dan p53	64
4.4.2.1 Bahan untuk ekstraksi DNA <i>host</i>	64
4.4.2.2 Bahan untuk PCR-RFLP gen TNF- α , TGF- β 1, dan p53	64
4.4.2.3. Bahan untuk pemeriksaan elektroforesis produk PCR-RFLP gen TNF- α , TGF- β 1, dan p53	65
4.4.3 Bahan untuk Deteksi Mutasi Gen X VHB	66
4.4.3.1 Bahan untuk ekstraksi DNA VHB	66
4.4.3.2 Bahan untuk PCR gen X VHB	66
4.4.3.3 Bahan untuk pemeriksaan elektroforesis.....	66
4.4.3.4 Bahan untuk pemeriksaan <i>sequencing</i>	67
4.4.3.4.1. Bahan untuk purifikasi DNA hasil PCR.....	67
4.4.3.4.2 Bahan untuk <i>labelling</i> DNA murni dengan PCR <i>labelling</i> <i>pro-sequencing</i>	67
4.4.3.4.3 Bahan untuk purifikasi DNA hasil PCR <i>labelling pro-</i> <i>sequencing</i>	67
4.4.3.4.4 Bahan untuk <i>sequencing</i> pada mesin ABI 3500xL	67
4.4.4 Bahan untuk pemeriksaan <i>viral load</i> VHB.....	67
4.5 Alat Penelitian.....	67
4.5.1 Alat untuk Pengambilan Darah, Pemisahan Serum, dan Isolasi PBMC	67
4.5.1.1 Alat untuk pengambilan spesimen darah.....	67
4.5.1.2 Alat untuk pemisahan serum	68
4.5.1.3 Alat untuk isolasi PBMC.....	68
4.5.2. Alat untuk Identifikasi SNP gen TNF- α , TGF- β 1, dan p53.....	68
4.5.2.1 Alat untuk ekstraksi DNA <i>host</i>	68
4.5.2.2 Alat untuk PCR-RFLP gen TNF- α , TGF- β 1, dan p53	69
4.5.2.3 Alat untuk pemeriksaan elektroforesis dan dokumentasi hasil elektroforesis.....	69
4.5.3 Alat untuk Deteksi Mutasi Gen X VHB	69
4.5.3.1 Alat untuk ekstraksi DNA VHB	69
4.5.3.2 Alat untuk PCR gen X VHB	70
4.5.3.3 Alat untuk pemeriksaan elektroforesis dan dokumentasi hasil elektroforesis.....	70
4.5.3.4 Alat untuk pemeriksaan <i>sequencing</i>	70
4.5.3.4.1 Alat untuk purifikasi DNA hasil PCR	70
4.5.3.4.2 Alat untuk <i>labelling</i> DNA murni dengan PCR <i>labelling pro-</i> <i>sequencing</i>	70

4.5.3.4.3 Alat untuk purifikasi DNA hasil PCR <i>labelling pro sequencing</i>	71
4.5.3.4.4 Alat untuk <i>sequencing</i> pada mesin ABI 3500xL.....	71
4.5.3.4.5 Alat untuk analisis hasil <i>sequencing</i>	71
4.5.4 Alat untuk pemeriksaan <i>viral load</i> VHB	71
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian	72
4.6.1 Lokasi Penelitian.....	72
4.6.2 Waktu Penelitian.....	72
4.7 Kerangka Operasional Penelitian.....	73
4.8 Prosedur Pemeriksaan	74
4.8.1 Pengambilan Darah.....	74
4.8.2 Pemisahan serum dan plasma	74
4.8.3 Isolasi PBMC	75
4.8.4 Ekstraksi DNA <i>Host</i>	75
4.8.5 PCR-RFLP Gen TNF- α , TGF- β 1, dan p53.....	76
4.8.5.1 PCR gen TNF- α , TGF- β 1, dan p53	76
4.8.5.2 Elektroforesis produk PCR gen TNF- α , TGF- β 1, dan p53	77
4.8.5.3 RFLP dan deteksi hasil RFLP	79
a. RFLP	79
b. Deteksi produk PCR-RFLP dengan elektroforesis.....	79
4.8.6 Analisis SNP Gen TNF- α , TGF- β 1, dan p53.....	80
4.8.7 Deteksi Mutasi Gen X VHB	81
4.8.7.1 Ekstraksi DNA VHB	81
4.8.7.2 PCR gen X VHB	81
4.8.7.3 <i>Electrophoresis</i> produk PCR gen X VHB.....	83
4.8.7.4 Pemeriksaan <i>sequencing</i>	84
4.8.7.4.1 Purifikasi DNA hasil PCR positif.....	84
4.8.7.4.2 <i>Labelling</i> DNA murni dengan teknik PCR <i>labelling pro-sequencing</i>	84
4.8.7.4.3 Purifikasi DNA hasil PCR <i>labelling pro sequencing</i>	85
4.8.7.4.5 Analisis hasil <i>sequencing</i>	85
4.8.8 Pemeriksaan <i>Viral Load</i> VHB	86
4.9 Analisis Data	86
4.9.1 Analisis deskriptif	86
4.9.2 Analisis inferensial.....	87
BAB 5 HASIL PENELITIAN	89
5.1 Karakteristik Subyek Penelitian.....	89
5.1.1 Distribusi Jenis Kelamin dan Usia Subyek Penelitian	89
5.1.2 Distribusi Jenis Kelamin dan Klasifikasi CLD Subyek Penelitian	90
5.2 Hasil Pemeriksaan PCR gen TNF- α pada Subyek Penelitian	92

5.3 Hasil Pemeriksaan RFLP gen TNF- α pada Subyek Penelitian	93
5.4 Hasil Pemeriksaan PCR gen TGF- β 1 pada Subyek Penelitian	97
5.5 Hasil Pemeriksaan RFLP gen TGF- β 1 pada Subyek Penelitian	97
5.6 Hasil Pemeriksaan PCR gen p53 pada Subyek Penelitian	99
5.7 Hasil Pemeriksaan RFLP gen p53 pada Subyek Penelitian	100
5.8 Hasil Pemeriksaan PCR Gen X VHB	102
5.9 Mutasi Gen X VHB.....	104
5.10 Hasil Pemeriksaan <i>Viral Load</i> VHB pada Subyek Penelitian	113
BAB 6 PEMBAHASAN	115
6.1 Karakteristik Subyek Penelitian.....	115
6.1.1 Distribusi Jenis Kelamin dan Usia Subyek Penelitian	115
6.1.2 Distribusi Jenis Kelamin dan Klasifikasi CLD Subyek Penelitian	117
6.2 Hasil Pemeriksaan PCR gen TNF- α pada Subyek Penelitian	119
6.3 Hasil Pemeriksaan RFLP gen TNF- α pada Subyek Penelitian	119
6.4 Hasil Pemeriksaan PCR gen TGF- β 1 pada Subyek Penelitian	121
6.5 Hasil Pemeriksaan RFLP gen TGF- β 1 pada Subyek Penelitian	122
6.6 Hasil Pemeriksaan PCR gen p53 pada Subyek Penelitian	125
6.7 Hasil Pemeriksaan RFLP gen p53 pada Subyek Penelitian	125
6.8 Hasil Pemeriksaan PCR Gen X VHB	128
6.9 Mutasi Gen X VHB.....	128
6.10 Hasil Pemeriksaan <i>Viral Load</i> VHB pada Subyek Penelitian	133
6.11 Temuan Baru.....	133
6.12 Keterbatasan Penelitian.....	136
BAB 7 PENUTUP	138
7.1 Kesimpulan	138

7.2 Saran.....	139
DAFTAR PUSTAKA	140