



TINJAUAN PUSTAKA

POTENSI miRNA SEBAGAI ALAT DIAGNOSTIK POLIP KOLON: SEBUAH TINJAUAN PUSTAKA

Louis Fabio Jonathan Jusni,¹ Maxmillion Budiman Kadharmestan,¹ Jason Adiwardhana,¹

ABSTRAK

Pendahuluan: Polip kolon adalah pertumbuhan massa yang khas di dalam lumen kolon serta prekursor utama dalam perkembangan kanker kolorektal. Modalitas diagnostik yang menjanjikan seperti miRNA dapat digunakan untuk menilai perkembangan tersebut. Bukti dari berbagai studi menyatakan bahwa disregulasi dari fungsi miRNA menandakan adanya sebuah perubahan patologis terkait polip kolon.

Tujuan: Tinjauan pustaka ini memberikan gambaran mengenai kemampuan miRNA dalam mendiagnosis keberadaan polip kolon serta mengidentifikasi kesenjangan pengetahuan yang ada untuk pembelajaran lebih dalam.

Metode: Sebuah tinjauan berdasarkan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) dilakukan menggunakan data dari database Pubmed, *Science Direct*, dan *Proquest*.

Hasil: Sebanyak lima jurnal melaporkan ketepatan diagnostic miRNA dalam membedakan polip adenoma dengan normal, polip adenoma dengan polip hiperplastik, adenoma/polip bergerigi sesil dengan polip hiperplastik, dan polip kolon dengan kanker kolorektal.

Simpulan: miRNA berpotensi menjadi sebuah biomarker yang sesuai untuk mendeteksi polip kolon. Dibutuhkan studi diagnostik lebih lanjut terhadap miRNA, terutama signifikansinya dalam ranah klinis.

Kata Kunci: polip kolon, miRNA, diagnostik, kanker kolorektal

ABSTRACT

Introduction: Colonic polyps are distinct tissue growth inside the lumen of the colon and an expected precursor for the development of colorectal cancer. Prospective diagnostic modalities such as miRNA might be ideal to evaluate the progression. There is evidence from multiple studies that implied certain dysregulation of miRNA indicates pathologic changes regarding colonic polyps

Aim: This review aims to provide an overview of the diagnostic capabilities of miRNA in colon polyp and identify gaps of knowledge for further studies

Method: A review based on *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses* (PRISMA) was conducted with the database from Pubmed, *Science Direct*, and *Proquest*

Result: A total of five studies has reported diagnostic accuracies of miRNA in distinguishing adenoma polyp and normal, adenoma polyp and hyperplastic polyp, sessile serrated adenoma/polyps and hyperplastic polyp, colon polyp and colorectal cancer.

Conclusion: miRNAs could be a potential biomarker for colon polyp. Further diagnostics studies, in particular those with clinical values, need to be conducted.

Keywords: colon polyp, miRNA, diagnostic, colorectal cancer

PENDAHULUAN

Polip kolon adalah massa jaringan abnormal yang menonjol dari lumen kolon.^[1] Polip kolon menandakan sebuah peralihan dari mukosa kolon normal yang diprakarsai oleh mutasi gen.^[2] Polip kolon terbagi menjadi 2 yaitu polip neoplastik (adenomatosa dan bergerigi) dan polip non-neoplastik (inflamatorik, hamartomatos, dan hiperplastik). Polip neoplastik dapat berpotensi menjadi keganasan yang dilihat dari segi lokasi, ukuran, dan derajat diferensiasinya, sedangkan polip non neoplastik merupakan jenis polip yang jarang atau bahkan tidak sama sekali menimbulkan risiko kanker kolorektal.^[3] Durasi transformasi polip neoplastik berkisar antara 5 tahun sampai lebih dari 20 tahun yang dipengaruhi secara multifaktorial, yaitu usia, jenis kelamin, dan penyakit kongenital seperti Familial Adenomatous Polyposis (FAP).^{[3],[4]} Perubahan polip kolon neoplastik menuju kanker kolorektal menjadi perhatian utama pada tinjauan pustaka ini. Jika kanker kolorektal pada seorang pasien tidak ditangani, prognosis pasien tersebut selama 5 tahun kedepan akan semakin memburuk.^[5]

Kanker kolorektal merupakan salah satu jenis kanker berbahaya yang menempati urutan ketiga dunia sebagai penyebab kematian karena kanker. Pada tahun 2018, terdapat lebih dari 1,8 juta angka kejadian dan sebanyak 881.000 kematian terjadi

akibat kanker kolorektal di dunia.^[6] Di Indonesia, angka kejadian kanker kolorektal adalah sebesar 8,6% dari 350.000 kasus kanker yang ada.^[7] Mengingat risiko polip kolon untuk menjadi kanker kolorektal serta bahaya dari kanker kolorektal itu sendiri, maka diperlukan sebuah alat diagnostik dini untuk mendeteksi perubahan polip kolon sehingga dapat memperbaiki prognosis pasien. Saat ini, kolonoskopi merupakan pemeriksaan *gold standard* untuk mendeteksi adanya polip kolon. Pemeriksaan ini cukup efektif namun terlalu invasif sehingga membuat pasien merasa tidak nyaman. Pemeriksaan lainnya seperti FOBT (*Fecal Occult Blood Test*) dan CEA (*Carcinoembryonic Antigen*) memiliki sifat noninvasif namun tingkat sensitivitas dan spesifitasnya rendah.^{[8],[9]} Oleh karena itu, hingga saat ini belum ditemukan alat diagnosis yang "sempurna" dalam mendeteksi polip kolon.

MicroRNA (miRNA) adalah sebuah RNA *non-coding* yang berukuran 18-25 nukleotida.^[10] MiRNA sendiri memiliki peranan penting pada jalur molekuler dalam tubuh walaupun ukurannya sangat kecil. Hampir 60% ekspresi gen *protein-coding* yang ada dalam genom manusia diatur oleh miRNA. Disregulasi miRNA berupa peningkatan atau penurunan jumlah miRNA dikaitkan erat dengan beberapa kejadian patologis dalam tubuh.^{[11],[12]} Selain itu, kadar miRNA juga dapat diukur melalui

¹ Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya

plasma darah pada sirkulasi perifer yang tergolong stabil.^{[13],[14]}

Hal ini selaras dengan beberapa penelitian yang menemukan bahwa disregulasi dari jenis miRNA tertentu dapat ditemukan pada sampel pasien yang memiliki polip kolon.^{[14],[15]} Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini akan membahas korelasi tersebut dan menilai efektivitas miRNA sebagai alat diagnostik polip kolon melalui perubahan ekspresi jenis miRNA tertentu.

METODE

Metode yang digunakan dalam tinjauan pustaka ini adalah telaah pustaka yang berpedoman pada *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA). Pencarian literatur dilakukan melalui sumber referensi dari *Pubmed*, *Scienccdirect*, dan *Proquest* dengan kata kunci ""("microRNA" or "miRNA" or "miRNA") and ("colonic polyps" or "colonic polyp")." Kriteria inklusi yang digunakan dalam tinjauan pustaka ini adalah (1) studi yang menganalisis miRNA pada pasien polip kolon, (2) literatur dipublikasikan dalam kurun waktu sepuluh tahun terakhir, dan (3) studi yang menampilkan indeks diagnostik seperti spesifisitas, sensitivitas atau AUC. Penilaian akurasi diagnostik dapat dilakukan berdasarkan nilai AUC: <0.5 (tidak dapat digunakan), 0.5-0.6 (kurang), 0.6-0.7 (cukup), 0.7-0.8 (baik), 0.8-0.9 (sangat baik), dan 0.9-1.0 (luar biasa). Kriteria eksklusi yang dipakai adalah (1) studi tidak dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia, (2) literatur berupa abstrak, tinjauan pustaka, *case report*, atau buku. Literatur yang didapatkan akan diseleksi pertama berdasarkan judul dan abstrak artikel. Selanjutnya literatur hasil seleksi pertama akan diseleksi kedua dengan membaca seluruh isi dari literatur tersebut. Pada akhirnya, kami mendapatkan 5 artikel yang dapat digunakan dalam tinjauan pustaka ini.

HASIL

Polip Adenoma vs Individu Sehat

Studi yang dilakukan oleh Uratani dkk. membahas mengenai ekspresi miRNA dalam membedakan pasien polip adenoma dengan individu sehat. Penelitian ini menggunakan sampel subjek dari serum plasma dan eksosom. Kedua sampel ini didapatkan dari darah perifer subjek penelitian. Studi ini menggunakan 26 pasien polip adenoma dan 47 individu sehat sebagai subjek penelitian. Hasil dari studi ini adalah terdapat 3 jenis miRNA yang dapat membedakan pasien polip adenoma dengan individu yang sehat. Ketiga miRNA tersebut adalah miR-21, miR-29a, dan miR-92a. Studi ini menunjukkan bahwa ekspresi dari ketiga miRNA tersebut pada serum subjek meningkat secara signifikan pada pasien yang mengalami polip adenoma. Lalu ekspresi miR-21 dan miR-29a pada eksosom subjek juga menunjukkan peningkatan secara signifikan pada pasien polip adenoma sedangkan ekspresi miR-92a pada eksosom tidak menunjukkan peningkatan secara signifikan pada pasien polip adenoma. Nilai AUC dari miR-21, miR-29a, dan miR-92a pada serum plasma masing-masing secara berurutan sebesar 0,755, 0,676, dan 0,747 sedangkan nilai AUC dari miR-21, miR-29a, dan miR-92a pada eksosom masing-masing secara berurutan sebesar 0,770, 0,641, dan 0,577.^[16]

Polip Adenoma vs Polip Hiperplastik

Terdapat satu studi yang melaporkan bahwa miRNA dapat menjadi alat diagnostik antara polip adenoma dan polip hiperplastik. Studi yang dilakukan oleh Huang dkk. menunjukkan bahwa ekspresi dari miR-137 mengalami penurunan yang signifikan pada pasien polip adenoma. Studi ini mengambil sebanyak 40 pasien polip adenoma dan 20 pasien polip hiperplastik sebagai subjek penelitian. Pada penelitian ini, sampel penelitian diambil dari sel kanker pada kolon subjek. Nilai AUC untuk miR-137 adalah 0,9331.^[17]

Adenoma/Polip Bergerigi Sésil vs Polip Hiperplastik

Sebuah studi dari Kanth dkk. meneliti mengenai sensitivitas dan spesifisitas miR-31-5p untuk membedakan adenoma/polip bergerigi sésil dengan polip hiperplastik menggunakan kurva ROC. Sampel RNA diekstraksi dari jaringan kolon menggunakan kit *trizol* dan *direct-zol RNA miniprep kit*. Studi ini menunjukkan bahwa kadar miR-31-5p lebih tinggi pada jaringan adenoma/polip bergerigi sésil dibanding dengan polip hiperplastik. Nilai AUC miR-31-5p ketika adenoma/polip bergerigi sésil dibandingkan dengan polip hiperplastik berkisar antara 0,769- 1,000.^[18]

Polip Kolon vs Kanker Kolorektal

Studi yang dilakukan Aherne dkk. membandingkan ekspresi miRNA polip kolon terhadap keganasan kolorektal stadium akhir. Sampel yang digunakan berupa serum yang didapatkan dari plasma darah. Penelitian diawali dengan pengambilan sampel penemuan (*Discovery cohort*) untuk memilah 667 miRNA pada 48 sampel plasma pasien dengan kriteria penyakit pada kolon. Tiga jenis miRNA: miR-34a, miR-150, dan miR-925 menjadi kandidat utama yang diprioritaskan karena disregulasi yang terjadi merata pada semua jenis tumor, dari polip jinak hingga kanker kolorektal stadium akhir. Ketiga miRNA ini kemudian diuji menggunakan 97 sampel validasi (*Validation cohort*). Secara individual, kualitas miRNA secara individual menggunakan nilai AUC berkisar antara 0,488- 0,875.^[19] Hasil penelitian menemukan penurunan ekspresi miR-34a dengan peningkatan ekspresi miRNA 150 pada serum. Peningkatan ini juga diamati pada miR-923 walaupun tidak signifikan. Kadar plasma miR- 34a, miR-150, dan miR-925 membedakan polip kolon dengan kanker kolorektal stadium akhir dengan AUC secara berurutan sebesar 0,796, 0,825, dan 0,746. Kualitasnya lebih ditingkatkan lagi, melalui kombinasi miR-34a dan miR-150 dengan AUC 0,904. Hasil dari penelitian juga membandingkan kadar miRNA pada adenoma kolon terhadap kanker kolorektal stadium akhir dan didapatkan kadar plasma miR-150 yang membedakan adenoma kolon dengan kanker kolorektal stadium akhir dengan nilai AUC yang cukup tinggi, yakni 0,875 serta miR-925 dengan AUC 0,732.^[19]

Studi lain yang dilakukan oleh Wang dkk. membandingkan miR-135a-5p pada pasien kanker kolorektal, polip kolorektal, dan individu sehat. Pada studi tersebut, sampel diambil dari serum plasma subjek penelitian. Hasil dari studi tersebut menemukan ekspresi miR-135a-5p pada serum pasien polip kolon menunjukkan penurunan yang signifikan. Nilai AUC miR-135a-5p adalah 0,832

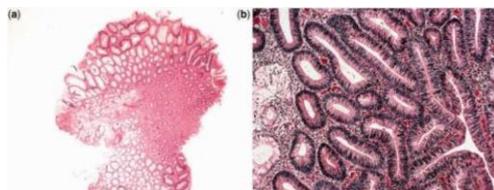
dalam perbandingan kanker kolorektal dan polip kolorektal.^[20]

PEMBAHASAN

MicroRNA atau disingkat sebagai miRNA merupakan salah satu jenis ncRNA, yaitu sebuah RNA *non-coding* berukuran kecil dengan panjang 18-25 nukleotida. Beberapa tahun ini penelitian yang berhubungan dengan miRNA terus bertambah sejak pertama kali diamati di tahun 1993. Terdapat lebih dari 2.000 molekul miRNA ini ditemukan pada genom manusia.^{[11],[12]}

Biogenesis atau pembentukan miRNA dimulai dari transkripsi miRNA di dalam nukleus yang diperantarai oleh RNA polimerase II dan III menjadi bentuk miRNA primer (pri-miRNA) dengan ciri untai ganda, panjang, dan terdiri dari 30 pasang basa. Protein DGCR8 akan berikatan pada ekor pri-miRNA, diikuti oleh enzim RNase III Drosha. DGCR8 dan Drosha bersama-sama membentuk sebuah kompleks yang disebut Kompleks *microprocessor* untuk memotong pri-miRNA menjadi sebuah miRNA prekursor (pre-miRNA) dengan bentuk *stem-loop* sebelum berpindah ke sitoplasma, dimediasi oleh protein transporter Exportin5 (XPO5). Pre-miRNA akan dikenali oleh enzim RNase III DICER, diikat, dan dipotong menjadi sebuah miRNA dupleks (ds-miRNA). Ikatan antara DICER dan ds-miRNA bergabung bersama dengan protein argonaut (AGO) membentuk sebuah struktur yang lebih stabil, yang disebut RNA *Inducing Silencing Complex* (RISC). Fungsi dari AGO sendiri adalah melepas salah satu untai dari untai ganda dari ds-miRNA sehingga terbentuklah molekul miRNA yang matur. Molekul miRNA yang terbentuk berdampak pada berbagai proses fisiologis dalam tubuh seperti metabolisme, pembelahan, diferensiasi, dan proliferasi berbagai jenis sel di dalam tubuh. Kendali regulasi ekspresi gen oleh miRNA adalah dengan cara berikatan pada RNA *messenger* (mRNA). Dua hal dapat terjadi setelahnya: penekanan proses translasi oleh mRNA maupun degradasi mRNA secara langsung.^{[11],[12]}

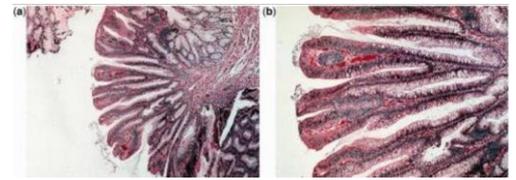
Sebelum memahami hubungan miRNA sebagai alat diagnosis pada kolon polip, terlebih dahulu dijelaskan bahwa pertumbuhan polip neoplastik seperti adenoma memiliki pembagian ciri histologi yang khas.^[21]



Gambar 1. Gambaran Mikroskopik Adenoma Tipe

Tubular^[21]

Tipe yang adenoma vilus, terdapat proyeksi panjang berbentuk jari, dengan diferensiasi yang lebih buruk dibandingkan adenoma tubular. Gambaran histologi pada adenoma tubulo-vilus, terdapat campuran gambaran histologis dari adenoma tubular dan adenoma vilus.^{[21],[22]}

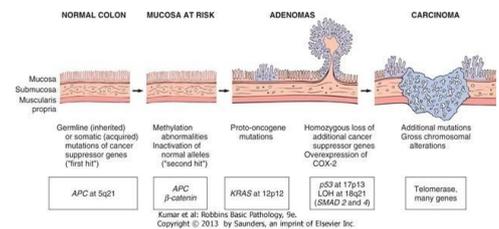


Gambar 2. Gambaran Mikroskopik Adenoma Tipe

Vilus^[21]

Risiko perkembangan kanker kolorektal berdasarkan ukuran dan gambaran histologi. Semakin parah derajat displasia atau diferensiasinya, risiko munculnya keganasan juga akan meningkat.^{[21],[22]}

Urutan peristiwa yang menyebabkan perubahan adenoma kolon menjadi keganasan disebut urutan adenoma-ke-karsinoma. Sebuah proses neoplastik membutuhkan beberapa alterasi genetik yang dapat dikategorikan menjadi 3 macam: (1) mutasi proto-onkogen menjadi onkogen, (2) mutasi/delesi yang mengurangi aktivitas gen supresor tumor, dan (3) mutasi yang merusak gen yang memperbaiki ketidakcocokan DNA. Ketiga hal tersebut akan menyebabkan proliferasi sel yang tidak teratur dan pertumbuhan yang bersifat otonom secara terus menerus (pembentukan tumor).^{[21],[22]}



Gambar 3. Proses Karsinogenesis Pada Kolon^[22]

Sepanjang proses neoplastik, kerusakan genetik yang semakin banyak akan berakumulasi dan menyebabkan proses neoplastik menjadi lebih parah. Pada satu titik tertentu, akumulasi kerusakan genetik akan mencukupi untuk menyebabkan sel neoplastik dapat menembus lamina propria dan bermetastasis (titik kritis). Di titik kritis ini, adenoma sudah dinyatakan menjadi karsinoma.^{[21],[22]}

Terdapat beberapa gen yang dapat terpengaruh dalam proses neoplastik tersebut, yakni gen supresor tumor (APC, DPC, dan p53), proto-onkogen (K-RAS, MYC), dan gen pengoreksi kesalahan pencocokan DNA (MLH1, MSH2, dan MSH6).^{[21],[22]}

Perubahan dari miRNA dapat memicu terjadinya proses karsinogenesis. Proses karsinogenesis dimulai dari tahap adenoma hingga tahap adenokarsinoma. Hal ini disebabkan miRNA mempunyai efek yang mendukung atau menghambat terhadap molekul onkogen seperti c-Met dan KRAS.^[23] Oleh karena itu, miRNA berpotensi menjadi alat diagnostik pada polip kolon.

Sejauh pengetahuan kami, tidak ada studi komprehensif yang membahas kemampuan miRNA dalam mendiagnosis pasien polip kolon. Pembuatan tinjauan pustaka ini dilakukan untuk merangkum studi-studi yang melaporkan akurasi diagnostik. Tidak ada studi yang melaporkan desain prospektif.

Berdasarkan hasil pencarian literatur yang kami lakukan, terdapat lima studi yang membahas

mengenai miRNA sebagai alat diagnostik dari polip kolon. Dari kelima studi yang di dapat sebanyak satu studi membahas miRNA yang dapat membedakan pasien polip adenoma dengan individu sehat. Studi ini dilakukan oleh Uratani dkk. Studi ini menunjukkan bahwa miR-21 memiliki nilai diagnostik yang baik daripada ketiga miRNA yang lainnya dengan nilai AUC 0,755 serum plasma dan 0,770 pada sampel eksosom.^[16] Terdapat studi lain yang dilakukan oleh Huang dkk. Studi ini melaporkan bahwa miR-137 memiliki nilai diagnostik yang luar biasa dalam membedakan pasien polip hiperplastik dengan pasien polip adenoma. Nilai AUC yang dimiliki oleh miR-137 adalah 0,9331. Ekspresi miRNA pada studi ini dilihat pada sel kolon pada subjek studi ini.^[17] Variasi lain terdapat pada studi yang dilakukan oleh Kanth dkk. Studi ini menunjukkan bahwa ekspresi dari miR-31-5p dapat membedakan pasien adenoma bergerigi sesil dan polip hiperplastik cukup baik dengan nilai AUC berkisar antara 0,769-1,000.^[18] Pasien dengan polip kolon dapat memiliki risiko terkena kanker kolorektal. Studi yang membahas miRNA dalam membedakan polip kolon dengan kanker kolorektal dilakukan oleh Wang dkk dan Aherne dkk. Dari kedua studi tersebut, miR-135a-5p dan miR-150 dapat membedakan kanker kolorektal stadium akhir dengan polip kolon sangat baik. Nilai AUC dari miR-135a-5p dan miR-150 masing-masing sebesar 0,832 dan 0,825. Lalu, miR-150 juga dapat membedakan pasien polip adenoma dengan pasien kanker kolorektal stadium akhir sangat baik dengan nilai AUC sebesar 0,875.^{[19],[20]}

Selain studi-studi yang telah disebutkan sebelumnya, studi yang dilakukan Aslam dkk. juga menunjukkan bahwa ekspresi dari hsa-miR-135b dapat mengalami peningkatan seiring dengan progresi dari kanker kolorektal. Lalu, ekspresi hsa-miR-379, hsa-miR-411, dan miR-34a juga mengalami peningkatan pada individu sehat daripada pasien polip adenoma. Studi yang menyatakan hal ini dilakukan oleh Badr dkk. dan Oberg dkk.^{[10],[24]} Sayangnya, studi-studi ini tidak menampilkan nilai-nilai diagnostik seperti sensitivitas, spesifisitas, atau nilai AUC.

Studi miRNA sebagai alat diagnostik kolon polip ini memiliki beberapa kelebihan. Tinjauan pustaka ini mengamati hubungan ekspresi miRNA terhadap perkembangan polip pada mukosa kolon. Seperti yang sudah disebutkan sebelumnya, tidak ada artikel penelitian yang membahas hubungan ini secara spesifik dan komprehensif. Ekspresi miRNA lebih banyak diteliti pada kanker kolorektal. Dari hasil yang didapatkan, aplikasi miRNA sebagai alat diagnosis sangat berpotensi. Kemampuan miRNA dalam mendeteksi polip kolon terbukti baik dengan nilai AUC sebesar 0,577-1,00. Kita dapat mengamati disregulasi ekspresi miRNA yang tidak hanya ditemukan pada polip kolon dan kanker kolorektal, tetapi juga pada beberapa jenis kanker lain dan bahkan penyakit degeneratif seperti Alzheimer.

SIMPULAN

Tinjauan pustaka ini menunjukkan bahwa perubahan miRNA terjadi secara signifikan pada pasien polip kolon. MiRNA dapat ditemukan di serum/plasma, eksosom, sel kolon, dan jaringan kolon. Artikel ini menunjukkan bahwa miRNA berpotensi menjadi alat diagnostik untuk polip kolon. Artikel ini juga memiliki beberapa limitasi. Semua studi dalam artikel ini memiliki desain *case control*.

Selain itu, beberapa artikel tidak menjelaskan kriteria-kriteria pemilihan sampel secara spesifik, seperti jenis kelamin atau hal-hal lain yang berhubungan dengan penilaian ekspresi miRNA.

SARAN

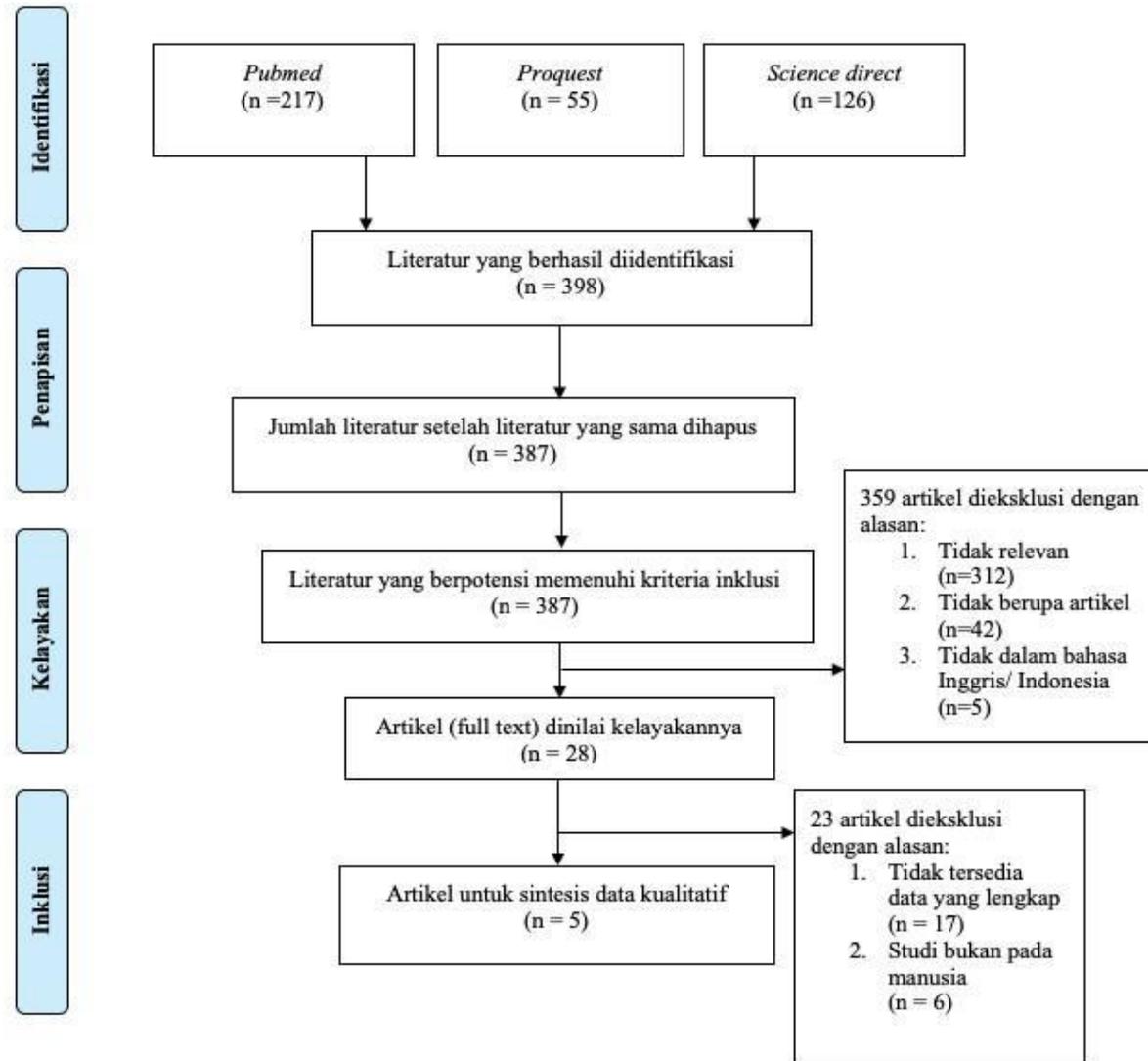
Topik penelitian ini relatif baru. Data dan studi mengenai potensi miRNA sebagai alat diagnostik untuk polip kolon belum banyak dilakukan dan beberapa studi masih menggunakan desain *case control*. Oleh karena itu, penelitian mengenai potensi miRNA dalam mendeteksi polip kolon perlu dilakukan lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Colonic Polyps - MeSH - NCBI [Internet]. [Disitasi pada 20 Juli 2020] Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?Db=mesh&Cmd=DetailsSearch&Term=%22ColInlc+Polyps%22%5BMeSH+Terms%5D>.
2. Ma Z, Kong X, Cui G, Ren C, Zhang Y, Fan S, Li Y. Expression and Clinical Significance of miRNA-34a in Colorectal Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(21):9265-9270
3. Bonnington S. Surveillance of colonic polyps: Are we getting it right?. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(6):1925
4. Ayundini G, Simadibrata M. Screening and Management of Colon Polyp as Colorectal Cancer Prevention. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*. 2017;17(2):112.
5. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterology Research*. 2018;11(4):264-273
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
7. Fact sheet: Indonesia, Source: Globocan 2018 [Internet]. International Agency for Research on Cancer (IARC); 2019 Mei [Disitasi pada 20 Juli 2020]. Tersedia di: <http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/aidsinfos.html>
8. Pellino G, Gallo G, Pallante P, Capasso R, De Stefano A, Maretto I, Malapelle U, Qiu S, Nikolaou S, Barina A, Clerico G, Reginelli A, Giuliani A, Sciaudone G, Kontovounisios C, Brunese L, Trompetto M, Selvaggi F. Noninvasive Biomarkers of Colorectal Cancer: Role in Diagnosis and Personalised Treatment Perspectives. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018;2018:1-21
9. Zhang Y, Li M, Ding Y, Fan Z, Zhang J, Zhang H, Jiang B, Zhu YI. Serum MicroRNA profile in patients with colon adenomas or cancer. *BMC Medical Genomics*. 2017;10(1).
10. Oberg A, French A, Sarver A, Subramanian S, Morlan B, Riska S, Borralho P, Cunningham J, Boardman L, Wang L, Smyrk T, Asmann Y, Steer C, Thibodeau S. miRNA Expression in Colon Polyps Provides Evidence for a Multihit

- Model of Colon Cancer. *PLoS ONE*. 2011;6(6):e20465
11. Catalanotto C, Cogoni C, Zardo G. MicroRNA in Control of Gene Expression: An Overview of Nuclear Functions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(10):1712
 12. Dwivedi S, Purohit P, Sharma P. MicroRNAs and Diseases: Promising Biomarkers for Diagnosis and Therapeutics. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2019;34(3):243-245
 13. Wang H, Peng R, Wang J, Qin Z, Xue L. Circulating microRNAs as potential cancer biomarkers: the advantage and disadvantage. *Clinical Epigenetics*. 2018;10(1)
 14. Knudsen K, Nielsen B, Lindebjerg J, Hansen T, Holst R, Sørensen F. microRNA-17 Is the Most Up-Regulated Member of the miR-17-92 Cluster during Early Colon Cancer Evolution. *PLOS ONE*. 2015;10(10):e0140503
 15. Aslam M, Hussein S, West K, Singh B, Jameson J, Pringle J. MicroRNAs associated with initiation and progression of colonic polyp: A feasibility study. *International Journal of Surgery*. 2015;13:272-279.
 16. Uratani, R., Toiyama, Y., Kitajima, T., Kawamura, M., Hiro, J., Kobayashi, M., Tanaka, K., Inoue, Y., Mohri, Y., Mori, T., Kato, T., Goel, A., & Kusunoki, M. Diagnostic Potential of Cell-Free and Exosomal MicroRNAs in the Identification of Patients with High-Risk Colorectal Adenomas. *PLoS One*. 2016;11(10). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0160722>
 17. Huang, Y.-C., Lee, C.-T., Lee, J.-C., Liu, Y.-W., Chen, Y.-J., Tseng, J. T., Kang, J.-W., Sheu, B.-S., Lin, B.-W., & Hung, L.-Y. Epigenetic silencing of miR-137 contributes to early colorectal carcinogenesis by impaired Aurora-A inhibition. *Oncotarget*. 2016;7(47):76852–76866. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12719>
 18. Kanth, P., Hazel, M. W., Boucher, K. M., Yang, Z., Wang, L., Bronner, M. P., Boylan, K. E., Burt, R. W., Westover, M., Neklason, D. W., & Delker, D. A. Small RNA sequencing of sessile serrated polyps identifies microRNA profile associated with colon cancer. *Genes, Chromosomes & Cancer*. 2019;58(1):23–33. <https://doi.org/10.1002/gcc.22686>
 19. Aherne, S. T., Madden, S. F., Hughes, D. J., Pardini, B., Naccarati, A., Levy, M., Vodicka, P., Neary, P., Dowling, P., & Clynes, M. Circulating miRNAs miR-34a and miR-150 associated with colorectal cancer progression. *BMC Cancer*. 2015;15:329. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1327-5>
 20. Wang, Q., Zhang, H., Shen, X., & Ju, S. (2017). Serum microRNA-135a-5p as an auxiliary diagnostic biomarker for colorectal cancer. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2017;54(1):76–85. <https://doi.org/10.1177/0004563216638108>
 21. Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2(1):1-15. doi:10.1093/gastro/got041
 22. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p.592-600
 23. Liu G, Li B. Role of miRNA in transformation from normal tissue to colorectal adenoma and cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2019;15(2):278-285
 24. Badr, E. A. E., Assar, M. F. Ali, Gohar, S. F., Badr, M. H., Hathout, R. M., & El-kousy, S. M. The clinical impact of miRNA34a and P53 gene expression in colon cancer. *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2018;16:88–95. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2018.10.002>

LAMPIRAN



Gambar 4. Diagram PRISMA Studi

Tabel 1. Karakteristik Studi

Penulis	Lokasi	Desain studi	Sample Characteristics			Sumber sampel	Alat		miRNA	AUC	Tipe disregulasi
			Jumlah sampel	Usia	Jenis Kelamin (L/P)						
Uratani, dkk.	Jepang	Case control	Polip adenoma: 26 Individu sehat: 47	Polip adenoma: 66±11.8 Individu sehat: 63±16.3	Polip adenoma: (23/24) Individu sehat: (15/11)	Serum	qRT-PCR	Polip adenoma vs Individu sehat	miR-21	0,755	Meningkat di adenoma
									miR-29a	0,676	Meningkat di adenoma
									miR-92a	0,747	Meningkat di adenoma
						Eksosom			miR-21	0,770	Meningkat di adenoma
									miR-29a	0,641	Meningkat di adenoma
									miR-92a	0,577	Meningkat di adenoma

Huang, dkk.	Taiwan	Case Control	Polip adenoma: 40 Polip hiperplastik: 20	Polip adenoma: 30-50, (n=6) 51-80, (n=34) Polip hiperplastik: 30-50, (n=3) 51-80, (n=17)	Polip adenoma: (32/8) Polip hiperplastik: (13/7)	Sel kolon	RT-PCR	Polip adenoma vs Polip hiperplastik	miR-137	0,9331	Berkurang di adenoma
Kanth, dkk.	Amerika Serikat	Case control	Adenoma Bergerigi sesil: 32 Polip hiperplastik: 33	Adenoma Bergerigi sesil: 25-76 Polip hiperplastik: Tidak disebutkan	Tidak disebutkan	Jaringan	RT-qPCR	Adenoma bergerigi sesil vs Polip hiperplastik	miR-31-5p	0,769-1,000	Meningkat di adenoma bergerigi sesil
Wang, dkk.	Republik Rakyat Tiongkok	Case control	Individu sehat: 50 Polip Kolon: 40 Kanker Kolorektal: 60	Individu sehat: 38-82, rata-rata: 60 Polip Kolon: 37-78, rata-rata: 61 Kanker Kolorektal: 35-84, rata-rata: 63	Individu sehat (27/23) Polip Kolon: (21/19) Kanker Kolorektal: (32/28)	Serum	RT-PCR	Kanker kolorektal vs Polip kolon	miR-135a-5p	0,832	Menurun di polip kolon

Aherne, dkk.	Republik Ceko	Case Control	Polip Kolon: 20 Adenoma: 20 Kanker	Polip Kolon: 57±7 Adenoma: 62±10 Kanker	Polip Kolon: (11/9) Adenoma: (12/8) Kanker	Serum	qRT- PCR	Polip Kolon vs Kanker kolon Stadium Akhir	miR-34a	0,796	Menurun di polip kolon
									miR-150	0,825	Meningkat di polip kolon
									miR-923	0,746	Meningkat di polip kolon
								Polip adenoma vs	miR-150	0,875	Meningkat di adenoma
								Kanker kolon stadium akhir	miR-923	0,732	Meningkat di adenoma
			Stadium Akhir: 14	Stadium Akhir: 67±8	Stadium Akhir: (9/5)						