



**AKURASI DIAGNOSTIK DENGAN MENGGUNAKAN  
BIOMARKER METILASI DNA DALAM DETEKSI DINI  
KANKER PARU: TINJAUAN SISTEMATIS**

**SKRIPSI**

**SOLIHAT NUR ALIFIA  
1910211145**

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL "VETERAN" JAKARTA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA  
2023**



**AKURASI DIAGNOSTIK DENGAN MENGGUNAKAN  
BIOMARKER METILASI DNA DALAM DETEKSI DINI  
KANKER PARU: TINJAUAN SISTEMATIS**

**SKRIPSI**

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**

**SOLIHAT NUR ALIFIA  
1910211145**

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL "VETERAN" JAKARTA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA  
2023**

## PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Solihat Nur Alifia

NIM : 1910211145

Tanggal : 24 Januari 2023

Bilamana dikemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan saya ini, maka saya bersedia dituntut dan diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Jakarta, 24 Januari 2023

Yang menyatakan,

  
Solihat Nur Alifia

## PAKTA INTEGRITAS

Nama : Solihat Nur Alifia

NRP : 1910211145

Menyatakan dengan sesungguhnya, bahwa Tanda Tangan yang ada dalam naskah ini adalah benar keasliannya dan adanya persetujuan dari yang bersangkutan. Apabila di kemudian hari terbukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi akademik.

Jakarta, 25 Januari 2023

Yang membuat pernyataan,



**Solihat Nur Alifia**

## PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

---

Sebagai civitas akademika Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Solihat Nur Alifia  
NRP : 1910211145  
Fakultas : Kedokteran  
Program Studi : Kedokteran Program Sarjana

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk membreikan kepada Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta. Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**“AKURASI DIAGNOSTIK DENGAN MENGGUNAKAN BIOMARKER METILASI DNA DALAM DETEKSI DINI KANKER PARU: TINJAUAN SISTEMATIS”**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti ini Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Di buat di : Jakarta

Pada tanggal : 24 Januari 2023

Yang menyatakan,

  
  
Solihat Nur Alifia

## LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi diajukan oleh:

Nama : Solihat Nur Alifia

NRP : 1910211145

Program Studi : Kedokteran Program Sarjana

Judul Skripsi : Akurasi Diagnostik Dengan Menggunakan Biomarker Metilasi DNA dalam Deteksi Dini Kanker Paru: Tinjauan Sistematis

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Tim Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta.



Andri Pramesyanti Pramono, M.Biomed, PhD

**Ketua Penguji**



Dr.med. Dr.Sc. dr. Yanto Sandy Tjang, Sp.BTKV,

SubSp.VE(K), MBA, MHPE, MPH, MSc, PhD,

FACC, FACS, FEBVS, FETCS, FICS

**Pembimbing 1**



Dr. dr. H. Taufiq Fredrik Pasiak, M.Kes., M.Pd.I.

**Dekan Fakultas Kedokteran**



dr. Aulia Chairani, MKK

**Pembimbing 2**



dr. Mila Citrawati, M.Biomed.,

Sp.KKLP

**Ketua Program Studi**

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal Ujian : 17 Januari 2023

# **AKURASI DIAGNOSTIK DENGAN MENGGUNAKAN BIOMARKER METILASI DNA DALAM DETEKSI DINI KANKER PARU: TINJAUAN SISTEMATIS**

**Solihat Nur Alifia**

## **Abstrak**

Kanker paru adalah penyakit keganasan di paru, mencakup keganasan primer maupun keganasan dari luar paru yang berupa metastasis. Metode skrining dini kanker paru masih memiliki banyak kelemahan yang dapat menyebabkan tingginya insiden dan kematian pada kanker paru saat ini, sehingga diperlukan metode deteksi dini yang efektif. Pemeriksaan metilasi DNA menggunakan biomarker SHOX2 dinilai memiliki kelebihan dibandingkan biomarker lainnya. Penelitian bertujuan untuk mengetahui akurasi diagnostik biomarker SHOX2 dalam mendeteksi dini kanker paru, meliputi sensitivitas, spesifisitas, Positive Predictive Value (PPV) dan Negative Predictive Value (NPV). Desain penelitian berupa systematic review dengan data gabungan (pooled data). Pencarian literatur dilakukan pada lima database jurnal berbeda menggunakan metode Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P) 2020 yang mencakup artikel tahun 2012-2022. Delapan belas studi memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa biomarker SHOX2 memiliki nilai sensitivitas yaitu 81.84% (95% CI, 78.91-84.52%), nilai spesifisitas yaitu 82.38% (95% CI, 79.72-84.83%), nilai PPV yaitu 79.85% (95% CI, 77.40-82.09%) dan nilai NPV yaitu 84.17% (95% CI, 82.01-86.12%). Berdasarkan akurasi diagnostiknya, biomarker SHOX2 tidak disarankan sebagai alat diagnostik utama, namun dapat mendukung penegakan diagnosis setelah pemeriksaan menggunakan Low Dose CT Scan (LDCT) untuk mengurangi tingkat false positive.

**Kata kunci:** deteksi dini, kanker paru, SHOX2, akurasi diagnostik

# ***DIAGNOSTIC ACCURACY USING DNA METHYLATION BIOMARKERS IN EARLY DETECTION OF LUNG CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW***

**Solihat Nur Alifia**

## **Abstract**

*Lung cancer is a malignant disease in the lung, including primary malignancy and malignancy from outside the lung in the form of metastasis. Early lung cancer screening methods still have many weaknesses that can cause high incidence and mortality in lung cancer today, so an effective early detection method is needed. DNA methylation examination using the SHOX2 biomarker is considered to have advantages over other biomarkers. The study aims to determine the diagnostic accuracy of SHOX2 biomarkers in detecting early lung cancer, including sensitivity, specificity, Positive Predictive Value (PPV) and Negative Predictive Value (NPV). The research design was a systematic review with pooled data. The literature search was conducted on five different journal databases using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P) 2020 method covering articles from 2012-2022. Eighteen studies met the inclusion criteria. The results showed that the SHOX2 biomarker had a sensitivity value of 81.84% (95% CI, 78.91-84.52%), a specificity value of 82.38% (95% CI, 79.72-84.83%), a PPV value of 79.85% (95% CI, 77.40-82.09%) and an NPV value of 84.17% (95% CI, 82.01-86.12%). Based on its diagnostic accuracy, SHOX2 biomarker is not recommended as a primary diagnostic tool, but it can support the diagnosis after examination using Low Dose CT Scan (LDCT) to reduce the false positive rate.*

**Keywords:** *early detection, lung cancer, SHOX2, diagnostic accuracy*



## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, karena atas berkat dan rahmatNya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Akurasi Diagnostik dengan Menggunakan Biomarker Metilasi DNA dalam Deteksi Dini Kanker Paru: Tinjauan Sistematis”. Penulis menyadari bahwa banyak pihak yang terlibat sejak dimulainya masa perkuliahan hingga penyelesaian skripsi ini, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT karena dengan ridho dan rahmatnya telah mengantarkan penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
2. Kedua orang tua penulis yang selalu memberikan semangat, dukungan moril dan materil, serta doa yang dipanjatkan kepada Allah SWT agar penulis tetap semangat dan tidak putus asa dalam menyelesaikan skripsi.
3. Dr. dr. H. Taufiq Fredrik Pasiak, M.Kes., M.Pd.I selaku Dekan Fakultas Kedokteran UPN “Veteran” Jakarta.
4. Bu Andri Pramesyanti Pramono, M.Biomed, PhD selaku dosen penguji skripsi yang telah memberikan umpan balik, saran dan motivasi dalam penyusunan skripsi ini.
5. Dr.med. Dr.Sc. dr. Yanto Sandy Tjang, Sp.BTKV, SubSp.VE(K), MBA, MHPE, MPH, MSc, PhD, FACC, FACS, FEBVS, FETCS, FICS selaku dosen pembimbing 1 yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan umpan balik dan saran mengenai topik yang akan diteliti.
6. dr. Aulia Chairani, MKK selaku dosen pembimbing 2 yang telah memberikan motivasi dan bimbingan yang sangat membangun dalam penyusunan skripsi ini.
7. Adik tersayang yaitu Rachma dan Kirana yang selalu memberikan motivasi dan semangat kepada penulis.
8. Seluruh dosen pengajar FK UPN “Veteran” Jakarta yang telah memberikan ilmu dan motivasi bagi penulis.
9. Teman-teman skripsi departemen BTKV: Tegar dan Sandha yang telah memberikan semangat dalam pengerjaan skripsi.

10. Sahabat penulis selama masa preklinik: Sandha, Nada, Ica, Nanda, Nufa, dan teman teman keluarga NRP 150 yang selalu membantu dan memberikan semangat selama perkuliahan dan pengerjaan skripsi.
11. Teman-teman SMA dan SMP: Dhifa, Alya, Cindy, Vita, Made, Anjani, Yanti, dan Bunga yang selalu memotivasi dan mendukung penulis untuk menyelesaikan skripsi.
12. Seluruh mahasiswa FK UPN “Veteran” Jakarta angkatan 2019 yang telah berjuang bersama menempuh pendidikan sarjana kedokteran.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih belum sempurna karena masih banyak terdapat kekurangan dan kesalahan. Maka dari itu, penulis menerima segala saran dan kritik yang membangun. Penulis juga berharap semoga Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat.

Jakarta, 25 Januari 2023

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUNG .....	i
PERNYATAAN ORISINALITAS .....	iii
PAKTA INTEGRITAS .....	iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....	v
LEMBAR PENGESAHAN .....	vi
ABSTRAK .....	vii
<i>ABSTRACT</i> .....	viii
KATA PENGANTAR .....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR BAGAN.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang .....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	3
I.3 Tujuan Penelitian .....	3
I.3.1 Tujuan Umum .....	3
I.3.2 Tujuan Khusus.....	3
I.4 Manfaat Penelitian .....	4
I.4.1 Manfaat Teoritis .....	4
I.4.2 Manfaat Praktis .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
II.1 Landasan Teori.....	5
II.1.1 Kanker Paru.....	5
II.1.1.1 Definisi .....	5
II.1.1.2 Epidemiologi .....	5
II.1.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko.....	5
II.1.1.4 Klasifikasi.....	6
II.1.1.5 Gejala dan Tanda Klinis .....	7

II.1.1.6	Diagnosis .....	8
II.1.1.7	Stadium Tumor Paru ( <i>Staging</i> ).....	9
II.1.1.8	Tata Laksana.....	12
II.1.1.9	Prognosis .....	14
II.1.1.10	<i>Screening</i> Kanker Paru Menggunakan Biomarker Molekuler ....	15
II.1.2	Metilasi DNA .....	17
II.1.2.1	Definisi .....	17
II.1.2.2	Metilasi DNA pada Perkembangan Sel Normal.....	17
II.1.2.3	Metilasi DNA pada Perkembangan Sel Kanker .....	18
II.1.2.4	Metilasi DNA dengan Biomarker SHOX2.....	19
II.1.3	Akurasi Diagnostik.....	20
II.1.3.1	Sensitivitas.....	20
II.1.3.2	Spesifisitas.....	21
II.1.3.3	PPV.....	21
II.1.3.4	NPV .....	21
II.2	Kerangka Teori .....	22
II.3	Kerangka Konsep.....	23
II.4	Penelitian Terkait .....	23
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....</b>		<b>25</b>
III. 1	Desain Penelitian .....	25
III. 2	Waktu Penelitian.....	25
III. 3	Subjek Penelitian .....	25
III.3.1	Populasi .....	25
III.3.2	Sampel.....	25
III. 4	Kriteria Penelitian.....	25
III.4.1	Kriteria Inklusi .....	25
III.4.2	Kriteria Eksklusi.....	26
III. 5	Strategi Pencarian Literatur .....	26
III. 6	Sumber Data .....	26
III. 7	Metode Telaah .....	26
III. 8	Ekstraksi Data.....	27
III. 9	Instrumen Telaah .....	27

III. 10 Sintesis Data .....	29
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	31
IV.1 Hasil Penelitian.....	31
IV.1.1 Hasil Identifikasi dan Pemilihan Literatur .....	31
IV.1.2 Hasil Penilaian Kualitas Literatur .....	33
IV.1.3 Hasil Ekstraksi Data .....	34
IV.1.4 Hasil Sintesis Data ( <i>Pooled Data</i> ).....	39
IV.1.4.1 Sensitivitas .....	40
IV.1.4.2 Spesifisitas .....	43
IV.1.4.3 <i>Positive Predictive Value</i> (PPV).....	46
IV.1.4.4 <i>Negative Predictive Value</i> (NPV).....	50
IV.2 Pembahasan .....	53
IV.2.1 Akurasi Diagnostik.....	53
IV.2.1.1 Sensitivitas dan Spesifisitas .....	54
IV.2.1.2 <i>Predictive Values</i> .....	55
IV.3 Keterbatasan Penelitian .....	56
BAB V PENUTUPAN .....	57
V.1 Kesimpulan .....	57
V.2 Saran .....	57
DAFTAR PUSTAKA .....	59
LAMPIRAN .....	64

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Gambaran Histologic Kanker Paru .....	6
Gambar 2. Komponen Turunan Tumor yang Dapat Digunakan Sebagai Biopsi Cair Untuk Pengujian Genetik .....	17
Gambar 3. Metilasi DNA .....	17
Gambar 4. Deaminasi Sitosin.....	18
Gambar 5. Forest Plot Sensitivitas Biomarker SHOX2 Menggunakan Software MedCalc .....	41
Gambar 6. Forest Plot Sensitivitas Biomarker SHOX2 Menggunakan Tissue Sample yang Diambil dari Plasma .....	42
Gambar 7. Forest Plot Sensitivitas Biomarker SHOX2 dengan Menggunakan Tissue Sample Bronchoalveolar Lavage Fluid.....	43
Gambar 8. Forest Plot Spesifisitas Biomarker SHOX2 menggunakan Software MedCalc .....	44
Gambar 9. Forest Plot Spesifisitas Biomarker SHOX2 Menggunakan Tissue Sample yang Diambil dari Plasma .....	45
Gambar 10. Forest Plot Spesifisitas Biomarker SHOX2 dengan Menggunakan Tissue Sample Bronchoalveolar Lavage Fluid.....	46
Gambar 11. Forest Plot Positive Predictive Value (PPV) Biomarker SHOX2 menggunakan Software MedCalc .....	48
Gambar 12. Forest Plot Predictive Positive Value (PPV) Biomarker SHOX2 Menggunakan Tissue Sample yang Diambil dari Plasma.....	49
Gambar 13. Pooled Data Positive Predictive Value (PPV) Biomarker SHOX2 dengan Menggunakan Tissue Sample Bronchoalveolar Lavage Fluid.....	50
Gambar 14. <i>Forest Plot Negative Predictive Value (NPV) Marker SHOX2 menggunakan Software MedCalc .....</i>	51
Gambar 15. Forest Plot Negative Predictive Value (NPV) Biomarker SHOX2 dengan Menggunakan Tissue Sample Plasma.....	52
Gambar 16. Pooled Data Negative Predictive Value (NPV) Biomarker SHOX2 dengan Menggunakan Tissue Sample Bronchoalveolar Lavage Fluid .....	53

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Deskripsi T, N, dan M klasifikasi TNM untuk kanker paru .....	9
Tabel 2. Stadium dan Angka Harapan Hidup 5 Tahun .....	11
Tabel 3. Tabulasi Silang Uji Diagnostik .....	20
Tabel 4. Penelitian Terkait .....	23
Tabel 5. Instrumen Telaah: JBI Critical Appraisal Checklist for Diagnostic Test Accuracy Studies.....	28
Tabel 6. Hasil Penilaian Kualitas Literatur .....	33
Tabel 7. Hasil Ekstraksi Data.....	35
Tabel 8. Hasil Ekstraksi Data Kuantitatif Biomarker SHOX2 .....	39
Tabel 9. Pooled Data Sensitivitas Biomarker SHOX2.....	40
Tabel 10. Pooled Data Sensitivitas Biomarker SHOX2 dengan Menggunakan Tissue Sample Plasma .....	41
Tabel 11. Pooled Data Sensitivitas Biomarker SHOX2 dengan Menggunakan Tissue Sample Bronchoalveolar Lavage Fluid.....	42
Tabel 12. Pooled Data Spesifisitas Biomarker SHOX2.....	44
Tabel 13. Pooled Data Spesifisitas Biomarker SHOX2 dengan Menggunakan Tissue Sample Plasma .....	45
Tabel 14. Pooled Data Spesifisitas Biomarker SHOX2 dengan Menggunakan Tissue Sample Bronchoalveolar Lavage Fluid.....	46
Tabel 15. Pooled Data Positive Predictive Value (PPV) Biomarker SHOX2 .....	47
Tabel 16. Pooled Data Positive Predictive Value (PPV) Biomarker SHOX2 dengan Menggunakan Tissue Sample Plasma.....	48
Tabel 17. Pooled Data Positive Predictive Value (PPV) Biomarker SHOX2 dengan Menggunakan Tissue Sample Bronchoalveolar Lavage Fluid.....	49
Tabel 18. Pooled Data Negative Predictive Value (NPV) Biomarker SHOX2 .....	51
Tabel 19. Pooled Data Negative Predictive Value (NPV) Biomarker SHOX2 dengan Menggunakan Tissue Sample Plasma.....	52
Tabel 20. Pooled Data Negative Predictive Value (NPV) Biomarker SHOX2 dengan Menggunakan Tissue Sample Bronchoalveolar Lavage Fluid.....	53

## DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Kerangka Teori .....	22
Bagan 2. Kerangka Konsep.....	23
Bagan 3. Alur Diagram PRISMA .....	27
Bagan 4. Alur Penelitian .....	30
Bagan 5. Hasil Pencarian Literatur .....	32



## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Riwayat Hidup Penulis .....	64
Lampiran 2. Surat Izin Pelaksanaan Sidang Skripsi .....	65
Lampiran 3. Penelusuran literatur.....	66
Lampiran 4. Hasil Penilaian Kualitas Jurnal.....	69
Lampiran 5. Hasil Uji Turnitin.....	72