

**DESAIN DAN OPTIMASI PRIMER *Mmp8* UNTUK ANALISIS
INFLAMASI PADA JARINGAN HATI TIKUS (*Rattus
novergicus*) HYPOXIA INTERMITTENT**



**ANGELIKA RAHMI
NIM. 21032113/2021**

**DEPARTEMEN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS NEGERI PADANG
2025**

**DESAIN DAN OPTIMASI PRIMER *Mmp8* UNTUK ANALISIS
INFLAMASI PADA JARINGAN HATI TIKUS (*Rattus
novergicus*) HYPOXIA INTERMITTENT**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu persyaratan guna memperoleh gelar

Sarjana Sains



Oleh:

**ANGELIKA RAHMI
NIM. 21032113/2021**

**PROGRAM STUDI BIOLOGI
DEPARTEMEN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS NEGERI PADANG
2025**

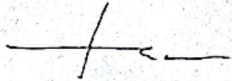
PERSETUJUAN SKRIPSI

DESAIN DAN OPTIMASI PRIMER *Mmp8* UNTUK ANALISIS INFLAMASI PADA JARINGAN HATI TIKUS (*Rattus norvegicus*) HYPOXIA INTERMITTENT

Nama : Angelika Rahmi
NIM : 21032113/2021
Program Studi : Biologi
Departemen : Biologi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

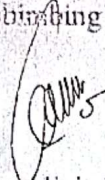
Padang, 12 November 2025

Mengetahui:
Ketua Departemen Biologi



Dr. Dwi Hilda Puiri, S.Si., M. Biomed.
NIP. 197508152006042001

Disetujui Oleh:
Pembimbing



Siska Alicia Farma, S.Pd., M. Biomed
NIP. 198903042019032014

PENGESAHAN LULUS UJIAN SKRIPSI

Nama : Angelika Rahmi
NIM : 21032113/2021
Program Studi : Biologi
Departemen : Biologi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

DESAIN DAN OPTIMASI PRIMER *Mmp8* UNTUK ANALISIS INFLAMASI PADA JARINGAN HATI TIKUS (*Rattus novergicus*) HYPOXIA INTERMITTENT

Dinyatakan Lulus setelah dipertahankan di depan Tim Penguji Skripsi
Departemen Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Negeri Padang

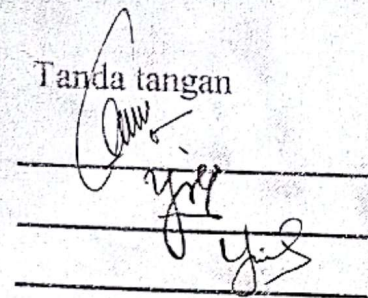
Padang, 12 November 2025

Tim Penguji

Nama

Ketua : Siska Alicia Farma, S.Pd., M.Biomed
Anggota : Prof. Dr. Yuni Ahda, S.Si, M.Si
Anggota : Yusni Atifah, S.Si, M.Si

Tanda tangan



SURAT PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Angelika Rahmi
NIM : 21032113/2021
Program Studi : Biologi
Departemen : Biologi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

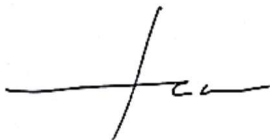
Dengan ini menyatakan bahwa, skripsi saya dengan judul “Desain dan Optimasi Primer *Mmp8* untuk Analisis Inflamasi pada Jaringan Hati Tikus (*Rattus novergicus*) Hypoxia Intermittent” adalah benar merupakan karya sendiri, bukan hasil plagiat dari karya orang lain. Sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya yang ditulis dan diterbitkan orang lain kecuali sebagai acuan atau kutipan dengan mengikuti tata penulisan karya ilmiah yang lazim.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan rasa tanggung jawab sebagai anggota masyarakat ilmiah.

Padang, 12 November 2025

Diketahui oleh,
Ketua Departemen Biologi

Saya yang menyatakan,



Dr. Dwi Hilda Putri, S.Si., M. Biomed.
NIP. 197508152006042001



Angelika Rahmi
NIM. 21032113

Desain Dan Optimasi Primer *Mmp8* Untuk Analisis Inflamasi Pada Jaringan Hati Tikus (*Rattus norvegicus*) Hypoxia Intermittent

Angelika Rahmi

ABSTRAK

Matrix Metalloproteinase-8 (Mmp8) merupakan enzim proteolitik yang berperan penting dalam proses degradasi matriks ekstraseluler serta regulasi respon inflamasi pada jaringan tubuh, termasuk hati. Ekspresi *Mmp8* diketahui meningkat pada kondisi stres oksidatif dan inflamasi yang dipicu oleh hipoksia intermiten, yaitu keadaan kekurangan oksigen yang terjadi secara berulang dan fluktuatif. Kondisi hipoksia intermiten dapat memicu peningkatan mediator inflamasi dan enzim proteolitik seperti *Mmp8*, sehingga memperburuk kerusakan jaringan hati. Penelitian ini berfokus pada desain dan optimasi primer gen *Mmp8* pada *Rattus norvegicus* sebagai langkah awal alat molekuler yang valid untuk mendeteksi perubahan ekspresi *Mmp8* sebagai marker inflamasi pada jaringan hati tikus yang mengalami hipoksia intermiten.

Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan pendekatan kuantitatif. Mengenai desain primer gen *Mmp8* serta optimasi suhu annealing qRT-PCR. Desain primer dilakukan menggunakan perangkat lunak *Geneious Prime*, dengan memanfaatkan sekuen gen *Matrix Metalloproteinase-8 (Mmp8)* yang memiliki nomor akses NM_022221.2, diperoleh dari basis data NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) dalam format *GenBank*. Selanjutnya, primer yang telah memenuhi kriteria tersebut diuji spesifisitasnya secara *in silico* menggunakan Primer-BLAST yang tersedia di situs NCBI.

Berdasarkan hasil analisis, primer *forward* memiliki urutan nukleotida CGGGGTATTGGAGGAGATGC dengan panjang 20 basa, kandungan GC sebesar 60%, dan suhu leleh (T_m) 59,96°C, sedangkan primer *reverse* memiliki urutan CAGGGTGTGCTGAAGGTCCATA dengan panjang 22 basa. Hasil elektroforesis memperlihatkan bahwa pita DNA dengan ukuran sekitar 241 bp muncul jelas pada suhu *annealing* 57,7°C dan 56,1°C, yang menunjukkan keberhasilan amplifikasi fragmen target gen *Mmp8* sesuai ukuran yang telah diprediksi dari hasil desain primer *in silico*.

Keywords: Desain Primer, *Intermittent Hypoxia*, *Mmp8*

Design and Optimization of *Mmp8* Primers for Inflammation Analysis in Rat (*Rattus norvegicus*) Liver Tissue Under Intermittent Hypoxia

Angelika Rahmi

ABSTRACT

Matrix Metalloproteinase-8 (Mmp8) is a proteolytic enzyme that plays a crucial role in the degradation of the extracellular matrix and the regulation of inflammatory responses in body tissues, including the liver. *Mmp8* expression is known to increase under conditions of oxidative stress and inflammation triggered by intermittent hypoxia, a condition of repeated and fluctuating oxygen deprivation. Intermittent hypoxia can trigger an increase in inflammatory mediators and proteolytic enzymes such as *Mmp8*, thereby exacerbating liver tissue damage. This study focuses on the design and optimization of *Mmp8* gene primers in *Rattus norvegicus* as a first step in developing a valid molecular tool to detect changes in *Mmp8* expression as an inflammatory marker in liver tissue of rats experiencing intermittent hypoxia.

This type of research is descriptive research with a quantitative approach of the *Mmp8* gene primer design and qRT-PCR annealing temperature optimization. Primer design was performed using Geneious Prime software, utilizing the *Matrix Metalloproteinase-8 (Mmp8)* gene sequence, accession number NM_022221.2, obtained from the National Center for Biotechnology Information (NCBI) database in GenBank format. Next, primers that met these criteria were tested for specificity in silico using Primer-BLAST, available on the NCBI website.

Based on the analysis, the forward primer had the nucleotide sequence CGGGGTATTGGAGGAGATGC, was 20 bases long, had a GC content of 60%, and a melting point (T_m) of 59.96°C, while the reverse primer had the sequence CAGGGTGTGCTGAAGGTCCATA, was 22 bases long. Electrophoresis results showed that a DNA band of approximately 241 bp appeared clearly at annealing temperatures of 57.7°C and 56.1°C, indicating successful amplification of the target *Mmp8* gene fragment according to the size predicted from the in silico primer design results.

Keywords: Primary Design, Intermittent Hypoxia, *Mmp8*

KATA PENGANTAR



Alhamdulillahilalamin, puji dan syukur kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya serta Shalawat beriringan salam untuk Nabi Muhammad Shallallahu Alaihi Wasallam sebagai junjungan umat seluruh alam sehingga penulis dapat melaksanakan penelitian dan menyelesaikan skripsi yang berjudul “Desain Dan Optimasi Primer *Mmp8* Untuk Analisis Inflamasi Pada Jaringan Hati Tikus (*Rattus Novergicus*) Hypoxia Intermittent”. Penulisan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi salah satu persyaratan memperoleh gelar Sarjana Sains Departemen Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Padang.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada:

1. Ibu Siska Alicia Farma, S.Pd., M.Biomed selaku dosen pembimbing dan dosen penasehat akademik yang telah memberikan waktu, pikiran dan tenaga untuk membimbing dan mengarahkan penulis dalam menyelesaikan skripsi.
2. Ibu Prof. Dr. Yuni Ahda, S.Si., M.Si., dan Ibu Yusni Atifah, S.Si., M.Si. selaku tim dosen penguji yang telah memberikan arahan dan saran dalam penulisan skripsi.
3. Ibu Dr. Dwi Hilda Putri, S.Si., M.Biomed sebagai Kepala Departemen Biologi dan Bapak/Ibu dosen staf Departemen Biologi yang telah membantu untuk kelancaran penulisan skripsi ini.
4. Bapak Yondrizo Zuspa, SH., dan Ibu Yusma Yanti, kedua orang tua beserta keluarga besar yang sudah memberikan banyak dukungan.

5. Alsya Azzahra, dan Bintang Fadhil Ramadhan, teman satu bimbingan yang banyak memberikan bantuan dan masukan.
6. Ayka befahandher, Rara aprilya, Attahiyatul husnia, dan Annisa aulia ardhana, serta seluruh teman dan shabat yang ikut memberikan ilmu dan dukungan.

Semoga bantuan yang Bapak/Ibu serta rekan-rekan berikan bernilai ibadah dan mendapatkan pahala dari Allah Subhanahu Wa Ta'ala. Penulis berharap skripsi ini bisa memberikan manfaat bagi semua orang yang membacanya.

Padang, November 2025

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	i
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR LAMPIRAN.....	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Hipoksia Intermitten.....	5
B. Matrix Metalloproteinase-8 (Mmp8).....	6
C. Polymerase Chain Reaction (PCR).....	9
D. Primer.....	11
E. Elektroforesis	12
BAB III METODE PENELITIAN	15
A. Jenis Penelitian.....	15
B. Waktu dan Tempat Penelitian	15
C. Alat dan Bahan.....	15
D. Prosedur Penelitian.....	16
E. Teknik Analisi Data	21
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	22
A. Hasil Penelitian	22
B. Pembahasan.....	26
BAB V PENUTUP.....	33
A. Kesimpulan	33
B. Saran	33
DAFTAR PUSTAKA	34

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Posisi Penempelan Primer pada gen <i>Mmp8</i>	23
2. Hasil Primer-BLAST	23
3. Hasil primer blast yang tidak di pakai.....	24
4. Mealt Peak Prediction	24
5. Optimalisasi amplifikasi primer <i>Mmp8</i> suhu annealing	25
6. Hasil Elektroforesis <i>Gradient</i> PCR.....	26

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Komponen PCR untuk amplifikasi gen Mmp8.....	20
2. Tahapan PCR untuk amplifikasi gen Mmp8.....	20
3. Karakteristik Hasil Desain Primer pada gen Mmp8	22
4. Nilai Cq Optimasi qRT PCR.....	26

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Proses optimasi PCR	38
2. Sampel yang akan di optimasi	38
3. Hasil optimasi elektroforesis	38
4. Hasil cek kemurnian sampel.....	38

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hipoksia didefinisikan sebagai keadaan berkurangnya suplai oksigen (O_2) ke jaringan hingga di bawah kadar fisiologis walaupun perfusi jaringan oleh darah masih adekuat. Hipoksia yang berulang (*hipoksia intermitten*) sering dialami oleh para penerbang maupun awak pesawat. Jika hipoksia berlanjut, maka akan terjadi metabolisme anaerobik yang berlebihan dan gangguan pada mitokondria yang dapat menyebabkan apoptosis sel (Hidayat *et al.*, 2010). Hipoksia merupakan kondisi berbahaya karena dapat mengganggu fungsi otak, hati, dan organ lainnya dengan cepat (Hidayat *et al.*, 2010). Berkurangnya ketersediaan O_2 ini akan mengakibatkan gangguan pada metabolisme tubuh dan homeostasis sel serta menyebabkan kerusakan jaringan. Sebagian besar mamalia tidak memiliki toleransi yang besar terhadap kurangnya O_2 . Salah satu efek hipoksia adalah peningkatan produksi radikal bebas (Priantono *et al.*, 2014).

Hipoksia intermiten (*intermittent hypoxia*, IH) merupakan kondisi di mana jaringan secara berulang mengalami penurunan kadar oksigen, dan merupakan salah satu karakteristik utama dari gangguan seperti *Obstructive Sleep Apnea* (OSA). Studi pada hewan telah menunjukkan bahwa paparan IH memperparah kerusakan hati melalui mekanisme stres oksidatif, disfungsi endotel intrahepatik, serta aktivasi jalur peradangan seperti NF- κ B, yang pada akhirnya dapat mendorong proses fibrosis hati (Li *et al.*, 2024). Pada jaringan hati tikus (*Rattus norvegicus*), respons inflamasi terhadap IH dapat muncul lebih awal sebelum perubahan struktural besar seperti fibrosis, sehingga penting untuk

mengidentifikasi marker molekuler yang sensitif dan spesifik terhadap perubahan inflamasi dini (Kang *et al.*, 2017).

Salah satu kelompok molekul yang sangat relevan adalah keluarga enzim protease yaitu *Mmp8* (*matrix metalloproteinase-8*), yang selain berfungsi dalam degradasi matriks ekstraseluler, juga telah dilaporkan memiliki peran non-konvensional dalam regulasi selulit dan respons inflamasi, termasuk jaringan hati. Sebagai contoh, penelitian menunjukkan bahwa *Mmp8* dapat mengaktifkan sel stellata hati melalui jalur ERK1/2 yang memfasilitasi transdiferensiasi sel ke fenotip *myofibroblast*, yang berkaitan dengan remodeling jaringan dan peradangan kronis (Saijou *et al.*, 2018). Selain itu, dalam model hewan, ekspresi *Mmp8* terbukti berpengaruh dalam resolusi fibrosis hati, menunjukkan bahwa regulasi *Mmp8* mungkin bersifat protektif dalam beberapa konteks hati (Sandoval *et al.*, 2004). Namun demikian, masih sangat terbatas penelitian yang mengevaluasi ekspresi *Mmp8* secara spesifik dalam kondisi hipoksia intermiten pada jaringan hati tikus, serta sedikit yang melakukan analisis kuantitatif atau desain molekuler primer untuk pengukuran ekspresi gen tersebut.

Ekspresi gen adalah proses ketika informasi genetik yang tersimpan dalam DNA digunakan untuk menghasilkan produk fungsional yaitu protein. Pengukuran ekspresi gen ini secara akurat membutuhkan desain primer yang spesifik, efisien, dan tervalidasi untuk target gen. Desain primer yang buruk dapat menghasilkan ampikon non-spesifik, efisiensi rendah, atau kegagalan reaksi PCR, yang pada akhirnya akan memengaruhi interpretasi biologis dari data ekspresi gen. Dalam studi ini, maka, diperlukan pendekatan desain dan optimasi primer *Mmp8* pada *Rattus norvegicus*, untuk memastikan bahwa perubahan ekspresi yang diukur

benar-benar sesuai dengan regulasi *Mmp8* di jaringan hati akibat paparan hipoksia intermiten. Dengan demikian, perlu dilakukan penelitian dengan judul “Desain dan Optimasi Primer *Mmp8* untuk Analisis Inflamasi pada Jaringan Hati Tikus (*Rattus norvegicus*) Hypoxia Intermittent”

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana mendesain primer yang spesifik dan sesuai untuk gen *Mmp8* pada *Rattus norvegicus* agar dapat digunakan dalam analisis ekspresi gen pada jaringan hati?
2. Bagaimana hasil optimasi primer *Mmp8* untuk memastikan spesifisitas dan efisiensi amplifikasi?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui primer spesifik untuk gen *Mmp8* pada *Rattus norvegicus* secara berdasarkan data sekuens genetik, agar diperoleh primer yang spesifik terhadap target gen dan sesuai digunakan dalam analisis ekspresi gen pada jaringan hati.
2. Menilai karakteristik optimasi dan evaluasi primer *Mmp8*, sehingga primer yang dihasilkan memenuhi kriteria valid untuk analisis ekspresi gen.

D. Manfaat Penelitian

1. Menambah pengetahuan tentang peran gen *Mmp8* dalam proses inflamasi pada jaringan hati akibat hipoksia intermiten.
2. Memberikan informasi tentang strategi desain dan evaluasi primer yang dapat dijadikan referensi oleh peneliti lain dalam analisis gen ekspresi *Mmp8* atau gen sejenis.

3. Memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan marker molekuler yang dapat digunakan dalam studi inflamasi hati atau penelitian biomedis terkait hipoksia.

BAB V PENUTUP

A. Kesimpulan

1. Penelitian ini telah berhasil mendesain primer spesifik untuk gen *Mmp8* (*Matrix Metalloproteinase-8*) pada jaringan hati tikus (*Rattus norvegicus*), dengan sekuens primer forward 5'-CGGGGTATTGGAGGAGATGC-3' dan reverse 5'-CAGGGTGTGCTGAAGGTCCATA-3', yang menghasilkan amplicon berukuran 241 bp.
2. Berdasarkan hasil optimasi PCR dengan metode *gradient temperature*, diperoleh bahwa suhu *annealing* optimum berada pada kisaran 56,1°C–57,7°C, yang memperlihatkan pita sesuai ukuran amplicon target, meskipun pita tidak tunggal pada hasil elektroforesis gel agarosa.

B. Saran

Disarankan untuk penelitian selanjutnya melakukan validasi primer melalui analisis ekspresi gen secara kuantitatif menggunakan metode Real-Time PCR (qPCR). Validasi ini penting untuk memastikan bahwa primer *Mmp8* yang telah dirancang dan dioptimasi benar-benar spesifik, efisien, serta mampu merepresentasikan tingkat ekspresi gen target secara akurat.

DAFTAR PUSTAKA

- Agne, M., Valones, A., Guimarães, R. L., André, L., & Brandão, C. (2009). Principles And Applications Of Polymerase Chain Reaction In Medical Diagnostic Fields : A Review. *Brazilian Journal of Microbiology*, 1–11.
- Almazroo, O. A., & Miah, M. K. (2017). Drug metabolism in the liver. *Clinics in Liver Disease*, 21, 15261.
- Aris, M., Sukenda, S., Harris, E., & Sukadi, M. F. (2013). Molecular identification of pathogenic bacteria and PCR specific primer design. *E-Journal Budidaya Perairan*, 1(3), 43–50.
- Baig, M. S., Yaqoob, U., Cao, S., Saqib, U., & Shah, V. H. (2016). Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) regulates the activation of hepatic stellate cells (HSCs) through the ERK-mediated pathway. *Life Sciences*, 155, 155–160.
- Baviera, M. B., Bolognesi, C., Chesson, A., Cocconcelli, P. S., Crebelli, R., Gott, D. M., Grob, K., Steffensen, I., Tlustos, C., Mengelers, M., Mortensen, A., Rivi, G., Loveren, H. Van, Vernis, L., Zorn, H., Dudler, V., Milana, M. R., Papaspyrides, C., & F, M. De. (2022). Safety assessment of the process Brunetti Packaging , based on the Starlinger iV + technology , used to recycle post-consumer PET into food contact materials. *EFSA Journal*, 20(July).
- Chen, Z., & Halford, N. G. (2023). Real-Time Quantitative PCR : Primer Design , Reference Gene Selection , Calculations and Statistics. *Metabolites*, 13(806), 2–5.
- Friedman, S. L. (2008). Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis. *GASTROENTEROLOGY*, 134(6), 1655–1669.
- Gabriyan, L., & Avashia, N. (2014). Research Techniques Made Simple: Polymerase Chain Reaction (PCR). *J Invest Dermatol*, 133(3), 1–8.
- Geervliet, E., & Bansal, R. (2020). Matrix metalloproteinases as potential biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Cells*, 9(5).
- Hidayat, A., Wiradisastra, K., Hernowo, B. S., & Achmad, T. H. (2010). Pajanan hipoksia hipobarik intermiten menurunkan metabolisme anaerobik pada tikus jantan spraque dawley. *Maranatha Journal of Medicine and Health*, 10, 61–68.
- Kang, H. H., Kim, I. K., Lee, H., Joo, H., Lim, J. U., Lee, J., Lee, S. H., & Moon, H. S. (2017). Biochemical and Biophysical Research Communications Chronic intermittent hypoxia induces liver fibrosis in mice with diet-induced obesity via TLR4 / MyD88 / MAPK / NF-κB signaling pathways. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 490(2), 349–355.
- Kralik, P., & Ricchi, M. (2017). A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics : Definitions , Parameters , and Everything. *Frontiers in*

Microbiology, 8(February), 1–9.

- Laura, S. L., & Rukmanidevi, D. (2023). A Review of PCR , Principle , and Its Applications. *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications*, 8(3), 3502–3513.
- Lee, P. Y., Costumbrado, J., Hsu, C., & Kim, Y. H. (2012). Agarose Gel Electrophoresis for the Separation of DNA Fragments. *Journal of Visualized Experiments*, April, 1–5.
- Li, Y., Chen, Y., Kuang, J., Deng, S., & Wang, Y. (2024). Intermittent hypoxia induces hepatic senescence through promoting oxidative stress in a mouse model. *Sleep and Breathing PHYSIOLOGY AND DISORDERS ORIGINAL ARTICLE*, 28(1), 183–191.
- Lim, T. K. (2012). Pengaruh pemberian ekstrak daun Berenuk (*Crescentia cujete*) terhadap aktivitas spesifik katalase darah dan hati tikus Sprague dawley yang diinduksi hipoksia Jessica. *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants*, 2(2), 480–485.
- Mcdonald, C., & Taylor, D. (2024). PCR in Forensic Science : A Critical Review. *Genes Review*, 15(438), 1–22.
- Messe, Y., Budiarsa, I. M., Laenggeng, A. H., Studi, P., Biologi, P., & Tadulako, U. (2020). Desain Primer Polymerase Chain Reaction (PCR) secara In Silico untuk Amplifikasi Gen *gyrA* Extensively Drug Resistant Tuberculosis (XDR-TB) Design of In Polymerase Chain Reaction (PCR) Primer Silico for Extensively *gyrA* Gene Amplification Drug Resist. *Journal of Biology Science and Education (JBSE)* [Http://Jurnal.Fkip.Untad.Ac.Id](http://Jurnal.Fkip.Untad.Ac.Id), 8(2), 616–622.
- MT Rahman¹, MS Uddin², R Sultana², A Moue³, M. S., & *Prof. (2013). Polymerase Chain Reaction (PCR): A Short Review. *Anwer Khan Modern Medical College Journal*, 4(1), 30–36.
- Naim, A., & Baig, M. S. (2020). Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) regulates the activation of hepatic stellate cells (HSCs) through the ERK-mediated pathway. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 467(1), 107–116.
- Nastiti, H. R. R., & Kuncara, R. B. (2023). Desain Primer untuk Deteksi Gen Diphtheria Toxin Repressor (*dtxR*) sebagai Biomarker Bakteri *Corynebacterium diphtheriae* Menggunakan In Silico PCR Primer Design for Detection of The Diphtheria Toxin Repressor (*dtxR*) Gene as a Biomarker for *Corynebacter*. *Jurnal Laboratorium Medis*, 05(02), 136–143.
- Nugraha, R., Dewi, P. S. (2022). Evaluasi Primer Gen *Coi* Sebagai Biomarker Ketertelusuran Ikan Evaluation of COI Gene Primer as a Biomarker Traceability using Bioinformatics. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 25(1), 67–79.
- Pane, E. R., Legasari, L., & Mardini, I. (2024). Penggunaan Primer Gen

- Cytochrome Oxidase 1 Dalam Reaksi Polymerase Chain Reaction (Pcr) Untuk Identifikasi Kandungan Babi Pada Makanan. *Jurnal Crystal: Publikasi Penelitian Kimia Dan Terapannya*, 6(2), 95–102.
- Priantono, D., Mulyawan, W., Hardiany, N. S., & Wanandi, S. I. (2014). Pengaruh Induksi Hipoksia Hipobarik Intermiten pada Aktivitas Spesifik Manganese Superoxide Dismutase dan Kadar Malondialdehyde Ginjal Tikus. *EJournal Kedokteran Indonesia*, 1(3).
- Prijanti, A. R. (2023). Peran Olah Raga, Bahan Alam, Kendali Metabolisme dan Hipoksia Untuk Mencapai Healthy Aging Bagi Bonus Demografi Indonesia. *SKRIPSI*.
- Prystupa, A., Boguszevska-czubara, A., Bojarska-junak, A., Toruń-jurkowska, A., Roliński, J., & Załuska, W. (2015). Activity of MMP-2 , MMP-8 and MMP-9 in serum as a marker of progression of alcoholic liver disease in people from Lublin Region , eastern Poland. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 22(2), 325–328.
- Quintero, P. A., Knolle, M. D., Cala, L. F., Zhuang, Y., & Owen, C. A. (2010). Matrix Metalloproteinase-8 Inactivates Macrophage Inflammatory Protein-1 α to Reduce Acute Lung Inflammation and Injury in Mice Pablo. *The Journal of Immunology*, 184(3), 1575–1588.
- Roeb, E. (2018). Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects). *Matrix Biology*, 68–69, 463–473.
- Saijou, E., Enomoto, Y., Matsuda, M., Kok, C. Y., Akira, S., Tanaka, M., & Miyajima, A. (2018). Neutrophils Alleviate Fibrosis in the CCl 4 -Induced Mouse Chronic Liver Injury Model. *Hepatology Communications*, 2(6), 703–717.
- Sandoval, A. N. A., Salgado, S., Salazar, A., Lo, F. S., Herna, N., Bueno, M., Garcia, J., Vera, J., Ga, J., Ramos, M., Cordova, E. A., & Borunda, J. A. (2004). Treatment With Human Metalloproteinase-8 Gene Delivery. *Gastroenterology*, 126(4), 1122–1133.
- Saraswati, H., & Wahyuni, F. D. (2019). Desain Primer Secara In Silico untuk Amplifikasi Gen cryIII dari Bacillus thuringiensis Isolat Lokal. *Indonesian Journal of Biotechnology and Biodiversity*, 3(1), 33–38.
- Spandidos, A., Wang, X., Wang, H., Dragnev, S., Thurber, T., & Seed, B. (2008). A comprehensive collection of experimentally validated primers for Polymerase Chain Reaction quantitation of murine transcript abundance. *BMC Genomics*, 17, 1–17.
- Sumadewi, K. T. (2023). Embryology , anatomy and physiology of the liver : Review. *Indian Journal of Clinical Anatomy and Physiology*, 10(3), 138–144.
- Sundari, S., & Priadi, B. (2019). Teknik isolasi dan elektroforesis dna ikan tapah.

Buletin Teknik Litkayasa Akuakultur, 17(2), 87–90.

Trefts, E., Gannon, M., & Wasserman, D. H. (2018). The liver. *Pubmed*, 27(21).

Tsuchida, T., & Friedman, S. L. (2017). Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 14, 14(7), 397–411.