



FAKULTAS BIOLOGI UNIVERSITAS GADJAH MADA
KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS BIOLOGI UNIVERSITAS GADJAH MADA
NOMOR:4093/UN1/FBI/KP/HK.06/2022

TENTANG

PENGANGKATAN TIM PENGUJI DISERTASI BAGI PROMOVENDA SITI HAMIDATUL
'ALIYAH NIM 17/420221/SBI/00148 MAHASISWA PROGRAM DOKTOR PROGRAM STUDI
DOKTOR BIOLOGI FAKULTAS BIOLOGI
UNIVERSITAS GADJAH MADA

DEKAN FAKULTAS BIOLOGI UNIVERSITAS GADJAH MADA,

- Menimbang : a. bahwa berdasarkan rapat kelayakan disertasi yang diselenggarakan pada tanggal 16 Agustus 2022, disertasi yang dipersiapkan dan diajukan oleh Siti Hamidatul 'Aliyah NIM 17/420221/SBI/00148 telah dinyatakan layak untuk diuji;
- b. bahwa dosen yang tercantum dalam Keputusan ini memenuhi persyaratan untuk diangkat sebagai Tim Penguji Disertasi bagi Siti Hamidatul 'Aliyah NIM 17/420221/SBI/00148;
- c. bahwa berdasarkan huruf a dan b perlu ditetapkan dengan Keputusan Dekan;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 12 Tahun 2012 tentang Pendidikan Tinggi (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 158, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5336);
2. Peraturan Pemerintah Nomor 67 Tahun 2013 tentang Statuta Universitas Gadjah Mada (Lembaran Negara Tahun 2013 Nomor 165);
3. Peraturan Pemerintah Nomor 67 Tahun 2013 tentang Statuta Universitas Gadjah Mada (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2013 Nomor 165, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5454);
4. Peraturan Pemerintah Nomor 4 Tahun 2014 tentang Penyelenggaraan Pendidikan Tinggi dan Pengelolaan Perguruan Tinggi (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 16, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5500);
5. Peraturan Menteri Pendidikan dan Kebudayaan Nomor 3 Tahun 2020 tentang Standar Nasional Pendidikan Tinggi;
6. Peraturan Majelis Wali Amanat Universitas Gadjah Mada Nomor 4/SK/MWA/2014 tentang Organisasi dan Tata Kelola (*Governance*) Universitas Gadjah Mada sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Majelis Wali Amanat Universitas Gadjah Mada Nomor 1 Tahun 2017 tentang Perubahan Kedua Atas Peraturan Majelis Wali Amanat Universitas Gadjah Mada Nomor 4/SK/MWA/2014 tentang Organisasi dan Tata Kelola (*Governance*) Universitas Gadjah Mada;
7. Keputusan Rektor Universitas Gadjah Mada Nomor 6193/UN1.P/KPT/HUKOR/2021 tanggal 4 Oktober 2021 tentang Pengangkatan Dekan Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada;
8. Panduan Akademik Program Doktor Program Studi Doktor Biologi Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada Tahun 2019;




MEMUTUSKAN :

- Menetapkan : KEPUTUSAN DEKAN TENTANG PENGANGKATAN TIM PENGUJI DISERTASI BAGI PROMOVENDA SITI HAMIDATUL 'ALIYAH NIM 17/420221/SBI/00148 MAHASISWA PROGRAM DOKTOR PROGRAM STUDI DOKTOR BIOLOGI FAKULTAS BIOLOGI UNIVERSITAS GADJAH MADA,
- KESATU : Mengangkat dosen yang namanya tersebut dalam lajur 2 lampiran Keputusan ini sebagai Tim Penguji bagi Promovenda Siti Hamidatul 'Aliyah NIM 17/420221/SBI/00148;
- KEDUA : Penguji Disertasi bertugas melaksanakan ujian disertasi pada tanggal 29 Agustus 2022 serta melaporkan hasil ujian kepada Ketua Program Doktor Program Studi Doktor Biologi Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada;
- KETIGA : Segala biaya yang timbul akibat diterbitkannya Keputusan ini dibebankan pada Dana Masyarakat Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada;
- KEEMPAT : Keputusan ini berlaku untuk Semester Genap Tahun Akademik 2021/2022.

Ditetapkan di Yogyakarta
pada tanggal, 28 September 2022
Dekan,

ditandatangani secara elektronik

Prof. Dr. Budi Setiadi Daryono, M.Agr.Sc. 

Tembusan :

1. Plt. Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan Fakultas Biologi UGM
2. Plt. Wakil Dekan Bidang Keuangan, Aset dan SDM Fakultas Biologi UGM
3. Ketua Departemen Biologi Tropika Fakultas Biologi UGM
4. Ketua Program Doktor Program Studi Doktor Biologi Fakultas Biologi UGM
5. Kepala Seksi Administrasi Keuangan dan Umum Fakultas Biologi UGM
6. Yang bersangkutan



LAMPIRAN KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS BIOLOGI UNIVERSITAS GADJAH MADA
NOMOR : 4093/UN1/FBI/KP/HK.06/2022
TANGGAL : 28 September 2022

TIM PENGUJI DISERTASI BAGI PROMOVENDA SITI HAMIDATUL 'ALIYAH
NIM 17/420221/SBI/00148 MAHASISWA PROGRAM DOKTOR PROGRAM STUDI DOKTOR
BIOLOGI FAKULTAS BIOLOGI UNIVERSITAS GADJAH MADA

No.	Nama/NIP/Pangkat/Jabatan	Jabatan	Instansi
1.	Prof. Dr. Budi Setiadi Daryono, M.Agr.Sc. NIP 197003261995121001 Pembina Utama Muda, IV/c Guru Besar	Ketua Penguji	Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada
2.	Dr. Niken Satuti Nur Handayani, M.Sc. NIP 196512281991032006 Pembina Tk.I, IV/b Lektor Kepala	Penguji I	Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada
3.	Dewi Kartikawati Paramita, S.Si, M.Si, Ph.D. NIKA 111197103201109201 Penata, III/c Lektor	Penguji II	Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada
4.	Jajah Fachiroh, S.P, M.Si, Ph.D. NIKA 111197008201109201 Penata Tk I, III/d Lektor	Penguji III	Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada
5.	Prof. drh. Widya Asmara, SU, Ph.D. NIP 195405051979031010 Pembina Utama, IV/e Guru Besar	Penguji IV	Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada
6.	Dr. dr. Camelia Herdini, M.Kes., Sp. THT.K.L(K), FICS. NIP 19751218 200812 2 002 Penata, III/c Lektor	Penguji V	Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada
7.	dr. Didik Setyo Heriyanto, Sp.PA, Ph.D. NIP 19800804 201404 1 002 Penata. III/c Lektor	Penguji VI	Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada
8.	Dr. biol.hom. Nastiti Wijayanti, M.Si. NIP 197003212008122001 Penata, III/c Lektor	Penguji VII	Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada
9.	Dr. dr. Gatot Soegiarto, Sp.PD, K-AI, FINASIM. NIP 196102211988031003 Pembina Utama, IV/e Lektor Kepala	Penguji VIII	Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Dekan,

ditandatangani secara elektronik

Prof. Dr. Budi Setiadi Daryono, M.Agr.Sc. 



**PERBANDINGAN LINGKUNGAN MIKRO PADA
NASOFARING INDIVIDU SEHAT DAN PASIEN
KARSINOMA NASOFARING**

DISERTASI



**Oleh:
SITI HAMIDATUL 'ALIYAH
17/420221/SBI/00148**

**PROGRAM STUDI DOKTOR BIOLOGI
PROGRAM DOKTOR FAKULTAS BIOLOGI
UNIVERSITAS GADJAH MADA
YOGYAKARTA
2022**

**PERBANDINGAN LINGKUNGAN MIKRO PADA
NASOFARING INDIVIDU SEHAT DAN PASIEN
KARSINOMA NASOFARING**

**Disertasi untuk memperoleh derajat Doktor dalam Ilmu Biologi
pada Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada**

**Dipertahankan dihadapan Dewan Penguji Program Pascasarjana
Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada
Pada tanggal: 29 Agustus 2022**

**Oleh:
SITI HAMIDATUL 'ALIYAH
17/420221/SBI/00148**

**PROGRAM STUDI DOKTOR BIOLOGI
PROGRAM DOKTOR FAKULTAS BIOLOGI
UNIVERSITAS GADJAH MADA
YOGYAKARTA
2022**

Disertasi ini diterima sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Doktor

Tanggal 22 September 2022



Prof. Dr. Budi Setiadi Daryono, M.Agr.Sc. *BD*
Dekan Fakultas Biologi
Universitas Gadjah Mada

HALAMAN PENGESAHAN TIM PROMOTOR



Dr. Niken Satuti Nur Handayani, M.Sc.

Tanggal 30.05.2022



Dewi Kartikawati Paramita, S.Si, M.Si, Ph.D.

Tanggal 30.05.2022



Jajah Fachiroh, S.P, M.Si, Ph.D.

Tanggal 31.05.2022



Prof. drh. Widya Asmara, SU, Ph.D.

Tanggal 31 - 05 - 2022

HALAMAN PENGESAHAN

DISERTASI

**Perbandingan Lingkungan Mikro pada Nasofaring Individu Sehat dan
Pasien Karsinoma Nasofaring**

Disusun oleh:
Siti Hamidatul 'Aliyah
17/420221/SBI/00148

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 29 Agustus 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Dewan Penguji

Ketua Penguji


Prof. Dr. Budi Setiadi Daryono, M.Agr.Sc.
NIP. 197003261995121001


Penguji I/Promotor


Dr. Niken Satuti Nur Handayani, M.Sc.
NIP. 196512281991032006

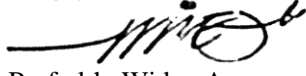
Penguji II/Ko Promotor I


Dewi Kartikawati Paramita, S.Si, M.Si, Ph.D.
NIU. 111197103201109201

Penguji III/Ko Promotor II


Jajah Fachiroh, S.P, M.Si, Ph.D.
NIU. 111197008201109201

Penguji IV/Ko Promotor III


Prof. drh. Widya Asmara, S.U, Ph.D.
NIP. 195405051979031010

Penguji V/Ketua Tim Penilai


Dr. dr. Camelia H., M.Kes., Sp. THT.K.L(K), FICS.
NIP. 197512182008122001


Penguji VI/Anggota Tim Penilai


dr. Didik Setyo Heriyanto, Sp.PA, Ph.D.
NIP. 198008042014041002

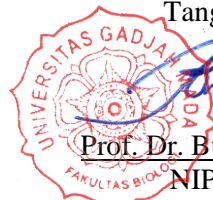
Penguji VII/Anggota Tim Penilai


Dr. biol.hom. Nastiti Wijayanti, M.Si.
NIP. 197003212008122001

Penguji VIII


Dr. dr. Gatot Soegiarto, Sp.PD, K-AI, FINASIM
NIP. 196102212016016101

Disertasi ini telah diterima sebagai salah satu persyaratan
Untuk memperoleh gelar Doktor
Tanggal 22 September 2022



Prof. Dr. Budi Setiadi Daryono, M.Agr.Sc.
NIP. 197003261995121001

Dekan/Penanggung Jawab Program Studi Doktor Biologi
Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada

PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Siti Hamidatul 'Aliyah

NIM : 17/420221/SBI/00148

Tahun terdaftar : 2017

Program Studi : Doktor Biologi

Fakultas : Biologi

Menyatakan bahwa dalam dokumen disertasi ini tidak terdapat bagian dari karya ilmiah lain yang diajukan untuk memperoleh gelar akademik di suatu lembaga Pendidikan tinggi, dan juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang atau Lembaga lain, kecuali yang tertulis disitasi dalam dokumen ini dan disebutkan secara lengkap sumbernya dalam daftar pustaka.

Dengan demikian penulis menyatakan bahwa dokumen ilmiah ini bebas dari segala unsur-unsur plagiasi dan apabila dokumen ilmiah disertasi ini dikemudian hari terbukti merupakan plagiasi dari hasil karya penulisan dan/atau dengan sengaja mengajukan karya atau pendapat yang merupakan hasil karya penulis lain, maka penulis bersedia menerima sanksi akademik dan/atau sanksi hukum yang berlaku.

Yogyakarta, 13 September 2022



Siti Hamidatul 'Aliyah

PRAKATA

Puji syukur kepada Allah SWT atas karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian disertasi dengan judul **Perbandingan Lingkungan Mikro pada Nasofaring Individu Sehat dan Pasien Karsinoma Nasofaring** untuk melengkapi salah satu syarat mencapai derajat Doktor pada Program Studi Doktor Biologi, Program Pascasarjana Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membimbing dan membantu selama proses studi, penelitian dan penyusunan naskah disertasi ini sehingga dapat diselesaikan dengan baik, yaitu kepada:

1. Kementerian RISTEKDIKTI melalui Dirjen DIKTI atas bantuan beasiswa BPPDN dan Hibah Penelitian Disertasi Doktor.
2. Ketua Yayasan dan Ketua Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Harapan Ibu Jambi yang telah memberikan ijin dan bantuan biaya studi untuk menempuh studi ini.
3. Rektor Universitas Gadjah Mada atas penerimaan, fasilitas serta biaya hibah Rekognisi Tugas Akhir.
4. Dekan dan Ketua Program Studi Doktor Biologi, Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada atas penerimaan dan fasilitas untuk menempuh pendidikan Doktor.
5. Dr. Niken Satuti Nur Handayani, M.Sc. selaku promotor, Ibu Dewi Kartikawati Paramita, S.Si, M.Si, Ph.D., Ibu Jajah Fachiroh, S.P, M.Si, Ph.D., dan Prof. drh. Widya Asmara, SU. selaku ko promotor atas bimbingan, arahan, motivasi dan perhatian dalam penyelesaian studi.

6. dr Camelia Herdini, M.Kes, Sp. T.H.T.K.L (K), FICS. beserta staf perawat instalasi rawat jalan poliklinik THT-KL RSUP Dr Sardjito, atas bantuan dan ijinnya untuk rekrutmen responden penelitian ini.
 7. Kepala beserta staf teknisi Laboratorium Riset Terpadu dan Laboratorium Histologi, FKMK UGM atas fasilitas dan bantuan terkait penelitian yang telah diberikan.
 8. Keluarga besar Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Harapan Ibu Jambi yang telah memberikan semangat dan doa dalam penyelesaian studi.
 9. Teman-teman seperjuangan di Program Doktor Fakultas Biologi UGM, Ibu Evi, Pak Muh, Mbak Ika, dan Mbak Fitri atas segala dukungan moril-materiil yang telah diberikan.
 10. Keluarga besar Bapak Achmad dan Bapak Sukadi Hartono atas doa, dukungan dan pengertiannya.
 11. Yang tercinta anakku Sakhiya Mafaza Alfarizki dan Suamiku Joko Ariwibowo yang telah memberikan doa, cinta, dukungan, kepercayaan dan pengorbanannya.
- Penulis sudah berusaha maksimal untuk menyusun disertasi ini. Saran dan masukan yang bersifat membangun dari semua pihak sangat diharapkan. Semoga disertasi ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak.

Yogyakarta, Agustus 2022

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN OLEH DEKAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN TIM PROMOTOR	iv
HALAMAN PENGESAHAN TIM PENGUJI	v
PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI.....	vi
PRAKATA	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
INTISARI.....	xviii
ABSTRACT	xx
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Permasalahan	4
C. Tujuan	5
D. Manfaat	5
E. Keaslian Penelitian.....	6
F. Ruang Lingkup Penelitian.....	7
II. TINJAUAN PUSTAKA.....	9
A. Tinjauan Pustaka.....	9
1. Karsinoma Nasofaring (KNF).....	9
a. Insidensi Karsinoma Nasofaring (KNF).....	9
b. Faktor Risiko Karsinoma Nasofaring (KNF).....	10

c.	Tipe-tipe Karsinoma Nasofaring (KNF) menurut <i>World Health Organization</i> (WHO).....	10
d.	Gejala dan pemeriksaan Karsinoma Nasofaring (KNF).....	11
e.	Karsinoma nasofaring terkait infeksi virus <i>Epstein-Barr</i> (EBV) ...	12
2.	Virus <i>Epstein-Barr</i> (EBV)	16
3.	Sistem imun dan tumor	28
4.	Lingkungan Mikro Tumor.....	30
B.	Landasan Teori.....	44
C.	HIPOTESIS.....	46
III.	METODE PENELITIAN.....	48
A.	Waktu dan Tempat Penelitian.....	48
B.	Sampel Penelitian.....	48
1.	Kriteria inklusi dan eksklusi pada pasien karsinoma nasofaring (KNF)	48
a.	Kriteria inklusi:	48
b.	Kriteria eksklusi	49
2.	Kriteria inklusi dan eksklusi pada individu sehat	49
a.	Kriteria inklusi.....	49
b.	Kriteria inklusi.....	49
C.	Bahan	50
D.	Alat.....	52
E.	Rancangan Penelitian.....	52
F.	Prosedur Kerja	53
1.	Pengambilan sampel.....	53
a.	Pengambilan sampel sel eksfoliatif epitel nasofaring	53
b.	Pengambilan sampel darah tepi	54
c.	Pengambilan sampel jaringan FFPE karsinoma nasofaring (KNF).54	
2.	Pengukuran <i>titer</i> IgA [VCA p18+EBNA1] EBV dengan metode ELISA.....	54

3.	Pengukuran ekspresi gen penyandi mRNA TLR3, TNF- α dan IL-6 dengan metode <i>Reverse Transcription- quantitative PCR</i> (RT-qPCR).	56
4.	Pemeriksaan Makrofag M2 dan Treg dilakukan dengan Metode Imunohistokimia (IHK)	58
5.	Pemeriksaan <i>Epstein-Barr Virus Encoded RNAs</i> (EBERs) dilakukan dengan metode Hibridisasi In Situ (HIS).	59
G.	Analisis Data	60
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN		62
A.	Hasil dan Pembahasan	62
1.	Data Demografi dan Klinikopatologi Subjek Individu Sehat dan Pasien Karsinoma Nasofaring	62
2.	Identifikasi individu berisiko tinggi KNF dari kelompok individu sehat dengan menggunakan titer antibodi IgA-[EBNA1+VCA-p18] EBV	66
3.	Perbandingan respon IgA-[EBNA1+VCAp18] EBV pada individu sehat dan pasien KNF	67
4.	Perbedaan lingkungan mikro nasofaring pada individu sehat dan pasien KNF	69
5.	Hubungan ekspresi mRNA TLR3, IL-6 dan TNF- α pada penderita KNF	74
6.	Pemeriksaan ekspresi <i>EBV-encoded RNA</i> (EBER) dengan metode hibridisasi in situ (HIS)	76
7.	Distribusi makrofag M2 dan Treg pada jaringan tumor pasien KNF	79
8.	Korelasi antara EBV dengan komponen lingkungan mikro KNF dan korelasi antar komponen lingkungan mikro KNF	87
9.	Korelasi antara komponen lingkungan mikro KNF dengan keparahan KNF	93
B.	Pembahasan Umum	102
V. KESIMPULAN DAN SARAN		113
A.	KESIMPULAN	113
B.	SARAN	114

RINGKASAN	115
SUMMARY	128
DAFTAR PUSTAKA	140
DAFTAR LAMPIRAN.....	165