



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Kampus A Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya 60131
Telp. (031) 5020251, 5030252-3 Fax. (031) 5022472
Laman : <http://www.fk.unair.ac.id> e-mail : dekan@fk.unair.ac.id

SALINAN

**KEPUTUSAN
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN
NOMOR 38/UN3.1.1/HK/2021**

TENTANG

**PENYANGGAH UJIAN DOKTOR TERBUKA PROGRAM DOKTOR
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN FAKULTAS KEDOKTERAN
ATAS NAMA ISNIN ANANG MARHANA, dr.,Sp.P(K)**

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN,

- Menimbang :
- a. bahwa ujian disertasi tahap I Jenjang Doktor telah dilaksanakan, selanjutnya mahasiswa yang dinyatakan lulus dari ujian tahap I tersebut berhak mengikuti ujian tahap II yang disebut Ujian Doktor Terbuka;
 - b. bahwa nama-nama Penyanggah Ujian Doktor Terbuka yang tercantum dalam lampiran Keputusan ini dinyatakan memenuhi syarat dan bersedia untuk ditetapkan sebagai penyanggah Ujian Doktor Terbuka;
 - c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud pada huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga tentang Penyanggah Ujian Doktor Terbuka Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran.
- Mengingat :
1. Undang-Undang Nomor 20 Tahun 2003 tentang Sistem Pendidikan Nasional (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2003 Nomor 78, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4301);
 2. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 14 Tahun 2005 tentang Guru dan Dosen (Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 157, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4586);
 3. Undang-Undang Nomor 12 Tahun 2012 tentang Pendidikan Tinggi (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 158, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5336);
 4. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 2014 tentang Aparatur Sipil Negara (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 06, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5494);

5. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 57 Tahun 1954 tentang Pendirian Universitas Airlangga Di Surabaya sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Pemerintah Nomor 3 Tahun 1955 tentang Pengubahan Peraturan Pemerintah Nomor 57 Tahun 1954. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1954 Nomor 99 Tambahan Lembaran Negara Nomor 695 juncto Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1955 Nomor 4 Tambahan Lembaran Negara Nomor 748);
6. 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 Nomor 5500);
7. Peraturan Pemerintah Nomor 30 Tahun 2014 tentang Statuta Universitas Airlangga. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 100, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5535);
8. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 38 Tahun 2017 tentang Peraturan Pendidikan Universitas Airlangga;
9. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 21 Tahun 2014 tentang Pedoman Pendidikan Program Doktor (S3) Universitas Airlangga;
10. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 1947/H3/KR/2011 tentang Penetapan Ruang Lingkup Program Studi dalam Kategori Monodisiplin, Interdisiplin dan Multidisiplin untuk Pengelolaan Program Magister dan Program Doktor;
11. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 762/UN3/KR/2020 tentang Pengangkatan Dekan Fakultas, Direktur Sekolah Pascasarjana, dan Direktur Rumah Sakit Periode 2020-2025.

MEMUTUSKAN :

Menetapkan : KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN TENTANG PENYANGGAH UJIAN DOKTOR TERBUKA PROGRAM DOKTOR PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN FAKULTAS KEDOKTERAN ATAS NAMA ISNIN ANANG MARHANA, dr.,Sp.P(K).

PERTAMA: ...

PERTAMA : Menetapkan Penyanggah Ujian Doktor Terbuka Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran atas nama Isnin Anang Marhana, dr.,Sp.P(K) yang dilaksanakan pada tanggal, 2 Februari 2021 dengan susunan nama sebagai berikut:

1. Prof. Dr. H. Muhammad Amin, dr.,Sp.P(K)
2. Dr. Gondo Mastutik, drh.,M.Kes.
3. Prof. Win Darmanto, Drs.,M.Si.,Ph.D
4. Dr. Arifa Mustika, dr.,M.Si
5. Muhammad Miftahussurur, dr.,Sp.PD.,M.Kes.,Ph.D.,FINASIM
6. Dr. Anggraini Dwi Sensusiati, dr.,Sp.Rad(K)
7. Dr. Hanik Badriyah Hidayati, dr.,Sp.S(K)
8. Dr. Afif Nurul Hidayati, dr.,Sp.KK(K),FINS-DV.,FAADV
9. Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr.,M.Sc.,Sp.Par(K)
10. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K)

KEDUA : Dalam menjalankan tugasnya sebagaimana dimaksud dalam diktum PERTAMA, berpedoman pada peraturan dan ketentuan yang berlaku serta mempertanggungjawabkan tugasnya kepada Dekan Fakultas Kedokteran.

KETIGA : Biaya untuk keperluan tersebut dibebankan pada dana Rencana Kegiatan dan Anggaran Tahunan (RKAT) Fakultas Kedokteran.

KEEMPAT : Keputusan ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Surabaya
pada tanggal 2 Februari 2021

DEKAN,

ttd

Budi Santoso
NIP. 196302171989111001



Salinan, sesuai dengan aslinya
Kepala Bagian Tata Usaha,

Basuni
NIP. 196501021987011001

SALINAN disampaikan Yth.
1. Rektor Universitas Airlangga
2. Yang bersangkutan



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR

Kampus A Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya 60131
Telp. (031) 5020251, 5030252, 5030253 Faks. 5022472
website: <http://www.dokter.fk.unair.ac.id> email: dekan@fk.unair.ac.id

Nomor: 743/2021/14.2021

28 Januari 2021

Camp

Bal Penyanggah Ujian Akhir Tahap 2 (Terbuka)

Kepada Yth

Pimpinan Sidang Ujian Akhir Tahap 2 (Terbuka)

Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor FK UNAIR
Surabaya

Selubungan dengan Ujian Akhir Tahap 2 (Terbuka) sdr **Isain Anang Marhana, dr., SpP(K)** pada tanggal **2 Februari 2021**, maka dengan ini kami sampaikan nama-nama penyanggah ujian akhir yang bersangkutan untuk diketahui.

Pimpinan sidang ujian akhir terbuka: Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K)

Para penyanggan dimaksud adalah

1. Prof. Dr. dr. Muhammad Amin, dr., SpP(K) (*)
2. Dr. Gondo Mastuti, drh., M.Kes. (**)
3. Prof. Widi Darmanto, Dis., M.Sc., PhD
4. Dr. Arita Mustika, dr., M.Si
5. Muhammad Miftahussatur, dr., Sp.PD., M.Kes., PhD., FINS-ASIM
6. Dr. Anggraini Dwi Sensusiani, dr., Sp.Rad(K)
7. Dr. Hanik Badriyah Hidayati, dr., Sp.S(K)
8. Dr. Afif Nurul Hidayati, dr., Sp.KK(K), FINS-DV, FAADV
9. Prof. Dr. Yoes Priatna Dachlan, dr., M.Sc., Sp.Pan(K)
10. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp. OG(K)

Demikian dan atas perhatiannya disampaikan terima kasih.

a.n. Dekan
Wakil Dekan I.

Dr. Achmad C. Romdhoni, dr., Sp.THT-KL(K), FICS
NIP. 197609022008041009

Catatan :

- * : Promotor
- ** : Ko-Promotor I
- *** : Ko-Promotor II

Diterbitkan untuk Ujian Akhir Tahap II (Terbuka)

DISERTASI

**PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU
JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER*
MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN
A1, A3, A1 DAN A3, SERTA A1-A6**



ISNIN ANANG MARHANA

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

**PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU
JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER*
MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN
A1, A3, A1 DAN A3 SERTA A1-A6**

**DISERTASI
Untuk memperoleh Gelar Doktor
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran
Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga**

Oleh :

ISNIN ANANG MARHANA

011417017344

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2021

iii

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

**PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU
JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER*
MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN
A1, A3, A1 DAN A3 SERTA A1-A6**

TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 4 JANUARI 2021

Oleh

Promotor

Prof. Dr. H. Muhammad Amin, dr., Sp.P(K)
NIP. 194708101974121002

Kopromotor

Dr. Gondo Mastutik drh., M.Kes
NIP. 197306272002122001

Mengetahui
KPS Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor

Prof. Dr. H. Hendy Hendarto, dr., SpOG(K)
NIP. 196108172016016101

**Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan dinilai
oleh panitia penguji Ujian Tahap I (Tertutup)
pada Tanggal 4 Januari 2021**

Panitia penguji :

- Ketua : 1. Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., M.Sc., Sp.Par(K)
Anggota : 2. Prof. Dr. H.Muhammad Amin,dr.,Sp.P(K)
3. Dr. Gondo Mastutik drh., M.Kes
4. Prof. Dr.I Ketut Suidiana, Drs., M. Si
5. Prof. Dr. Jusak Nugraha,dr.,MS.,Sp.P(K)
6. Dr. Irawati Djaharuddin, dr., SpP(K)
7. Dr. Windhu Purnomo, dr.,MS.

RINGKASAN

PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER* MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN A1, A3, A1 DAN A3 SERTA A1-A6

Kanker paru memiliki angka harapan hidup 5 tahun yang paling rendah dari seluruh jenis kanker yaitu di bawah 18%. Lebih dari dua pertiga kanker paru baru dapat didiagnosis saat kanker paru dalam stadium lanjut yang sudah memiliki angka harapan hidup yang rendah, sehingga perlu diupayakan pengembangan diagnostik kanker paru, terutama yang dapat mendiagnosis pada stadium dini. *Melanoma-associated antigen* (MAGE) diketahui berperan pada proses onkogenesis dan penghambatan apoptosis dengan cara memblok siklus kaspase. Ekspresi gen MAGE I dideteksi pada beberapa tumor, misalkan kanker paru. mRNA MAGE RT PCR menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk deteksi dini kanker paru. Namun masih perlu diteliti lebih lanjut bagaimana sensitifitasnya bila dibandingkan dengan pemeriksaan konvensional sitologi dan histopatologi. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hasil perbandingan mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 dengan hasil histopatologi dan sitopatologi pada tumor paru NSCLC.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada Februari 2017-September 2019. Sampel penelitian adalah spesimen biopsi penderita kanker paru yang memenuhi kriteria inklusi untuk menjalani tindakan *core biopsy*, BAL, dan *forceps biopsy* yaitu sebanyak 100 pasien (31 *core biopsy*, 37 BAL dan 33 *forceps biopsy*). Data diperoleh dari rekam medis Ruang Tindakan Paru dan Poli Onkologi di RSUD Dr Soetomo. Data demografi dan karakteristik subjek dianalisis secara deskriptif Analisis data menggunakan uji Statistik tabel 2x1 (*Chi Square*), uji McNemar dan uji Kappa. Spesimen kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan *sequencing* menggunakan *Genetic Analyzer (Applied Biosystems, USA)*.

Hasil histopatologi menunjukkan mayoritas adenocarcinoma (31.6%). MAGE apabila dibandingkan dengan hasil histopatologi didapatkan tidak terdapat perbedaan bermakna hasil MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 dan A3 serta MAGE A1-A6 pada jaringan sentral ($p > 0,05$). Hasil Uji Kappa pada jaringan sentral menunjukkan terdapat kesesuaian yang bermakna antara gen MAGE A1 (rendah), gen MAGE A3 (cukup), gen MAGE A1 dan A3 (rendah) dan MAGE A1-6 (cukup), serta pada data jaringan sentral tidak terdapat perbedaan bermakna dengan hasil histopatologi dengan hasil Uji Kappa menunjukkan terdapat kesesuaian yang bermakna ($p < 0,05$), dengan tingkat kesesuaian cukup. Sensitifitas dan spesifitas tertinggi didapat pada ekspresi mRNA MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 and A3 and MAGE A1-6 pada lesi sentral, dengan ekspresi 35,7, sensitifitas 78,6, spesifisitas 75,0, Mc Nemar tes didapat kesesuaian yang baik dengan pemeriksaan HPA.

Hasil *sequencing* dikerjakan pada semua spesimen, namun karena ukuran dan jumlah spesimen yang relatif kecil, yang dapat dibaca dengan baik adalah 8 pasien, kemudian dibandingkan dengan dua data pada Genbank menunjukkan adanya 6 mutasi pada data genBank dengan accession number NM004988.5, yaitu pada spesimen dengan kode FB-21 A1, FB-53 A1, BP-5 A1, BP-58 A1, CB-38 A1, CB-87 A1 dan 3 mutasi pada genBank dengan accession number AY148486.1 pada spesimen dengan kode FB 48 A1, BP 39-A1 dan FB-53 A1. Pada pemeriksaan *sequencing*, didapatkan 6 mutasi genetik pada MAGE A1, 4 pada lesi sentral dan 2 dari lesi perifer.

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa Pemeriksaan biologi molekular dengan menggunakan tumor antigen mRNA MAGE A1, mRNA MAGE A3, mRNA MAGE A1 dan A3 serta mRNA MAGE A1-A6 dapat dijadikan alternatif untuk pengembangan diagnosis kanker paru.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF LUNG CANCER DIAGNOSIS OF NON SMALL CELL LUNG CANCER USING THE EXPRESSION OF MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN A1, A3, A1 DAN A3, AND A1-6

Lung cancer has the lowest 5 year life expectancy of all types of cancer, which is under 18%. More than two-thirds of lung cancer can only be diagnosed when lung cancer is in an advanced stage which already has a low life expectancy, so it is necessary to develop lung cancer diagnostics, especially those that can diagnose at an early stage. Melanoma-associated antigen (MAGE) is known to play a role in oncogenesis and inhibition of apoptosis by blocking the caspase cycle. MAGE I gene expression was detected in several tumors, for example the lung cancer mRNA MAGE RT PCR showed promising results for early detection of lung cancer. However, it still needs to be further investigated how sensitive it is when compared to conventional cytology and histopathology examinations. Therefore, this study aims to determine the comparison of the mRNA MAGE A1, A3, A1 and A3 as well as A1-A6 with the histopathological and cytopathological results of NSCLC lung tumors.

This research was an analytic observational study conducted at RSUD Dr. Soetomo Surabaya in August-September 2019. The research sample was a biopsy specimen of lung cancer patients who fulfilled the inclusion criteria to undergo core biopsy, BAL, and forceps biopsy, namely 100 patients (31 core biopsy, 37 BAL and 33 forceps biopsy). The data were obtained from the medical records of Pulmonology Interventional Room and Oncology Clinic at Dr Soetomo Hospital. Data analysis used the 2x1 table statistical test (Chi Square), McNemar test and Kappa test using SPSS For Mac Version 20.00. The specimen was then followed by sequencing examination) using a Genetic Analyzer (Applied Biosystems, USA).

Based on the histopathological results, the majority were adenocarcinoma (31,6%). The results of the Kappa test on central lesion showed significant conformity between MAGE A1 (low), MAGE A3 (sufficient), MAGE A1 and A3 (Low) and MAGE A1-6 (sufficient). When compared with the histopathological results, MAGE showed no significant differences in the results of MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 and A3 and MAGE A1-A6 in the central lesions ($p > 0.05$). The results of the Kappa test on the central lesions showed a significant conformity between the MAGE A1 gene (low), the MAGE A3 gene (sufficient), the MAGE A1 and A3 genes (low) and MAGE A1-6 (sufficient), and in the central lesions there was no significant difference with the histopathological results with the Kappa test results showing a significant agreement ($p < 0.05$), with a sufficient level of conformity. The highest sensitivity and specificity were obtained in the expression of mRNA MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 and A3 and MAGE A1-6 in central lesions, with an expression of 35.7, sensitivity 78.6, specificity 75.0, Mc Nemar test obtained a good fit with the HPA examination.

The sequencing results were carried out on all specimens, but due to the relatively small size and number of specimens, 8 patients were able to read well, then compared with the two data on Genbank, it showed that there were 6 mutations in genBank data with accession number NM004988.5, namely in specimens with codes FB-21 A1, FB-53 A1, BP-5 A1, BP-58 A1, CB-38 A1, CB-87 A1 and 3 mutations in genBank with the accession number AY148486. 1 on specimens coded FB 48 A1, BP 39-A1 and FB-53 A1. On sequencing studies, 6 genetic mutations were found in MAGE A1, 4 in central lesions and 2 in peripheral lesions.

From this study it can be concluded that molecular biology examination using tumor antimRNA MAGE A1, MAGE A3 gene, MAGE A1 and A3 genes and MAGE A1-A6 genes can be used as an alternative for developing lung cancer diagnosis.

ABSTRAK

PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER* MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN A1, A3, A1 DAN A3 SERTA A1-A6

Latar Belakang

Melanoma-associated antigen (MAGE) adalah salah satu tumor antigen yang diketahui berperan pada proses onkogenesis dan penghambatan apoptosis. Sebagai pengembangan diagnosis kanker paru, MAGE perlu diteliti lebih lanjut bila dibandingkan dengan pemeriksaan konvensional sitologi dan histopatologi.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada Februari 2017-September 2019. Sampel penelitian adalah spesimen biopsi penderita kanker paru meliputi 31 *core biopsy*, 37 BAL, dan 33 *forceps biopsy*.

Hasil

Hasil histopatologi menunjukkan mayoritas adenocarcinoma (31.6%). MAGE apabila dibandingkan dengan hasil histopatologi didapatkan tidak terdapat perbedaan bermakna hasil MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 dan A3 serta MAGE A1-A6 pada jaringan sentral ($p > 0,05$). Hasil Uji Kappa pada jaringan sentral menunjukkan terdapat kesesuaian yang bermakna antara gen MAGE A1 (rendah), gen MAGE A3 (cukup), gen MAGE A1 dan A3 (rendah) dan MAGE A1-6 (cukup), serta pada data jaringan sentral tidak terdapat perbedaan bermakna dengan hasil histopatologi dengan hasil Uji Kappa menunjukkan terdapat kesesuaian yang bermakna ($p < 0,05$), dengan tingkat kesesuaian cukup. Sensitivitas dan spesifitas tertinggi didapat pada ekspresi mRNA MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 and A3 and MAGE A1-6 pada lesi sentral, dengan ekspresi 35,7, sensitivitas 78,6, spesifisitas 75,0, Mc Nemar tes didapat kesesuaian yang baik dengan pemeriksaan HPA. Pada pemeriksaan sequencing, didapatkan 6 mutasi genetik pada MAGE A1, 4 pada lesi sentral dan 2 dari lesi perifer.

Kesimpulan

Pemeriksaan biologi molekular dengan menggunakan tumor antigen MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 dan A3 serta MAGE A1-A6 dapat dijadikan alternatif untuk pengembangan diagnosis kanker paru, khususnya kanker paru dengan lokasi di sentral.

Kata Kunci: Melanoma Antigen, *non small cell lung cancer*, biologi molekuler