



**SALINAN**

**KEPUTUSAN**

**DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN  
NOMOR 214/UN3.1.1/KD/2018**

**TENTANG**

**PENGANGKATAN PROMOTOR DAN KO-PROMOTOR  
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN TAHUN 2018**

**DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN,**

- Menimbang :
- a. bahwa untuk mendukung kelancaran proses belajar mengajar pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor di Fakultas Kedokteran, maka perlu mengangkat Promotor dan Ko-Promotor di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Tahun 2018;
  - b. bahwa nama-nama yang tercantum dalam lampiran keputusan ini dinyatakan telah memenuhi syarat dan bersedia untuk diangkat sebagai Promotor dan Ko-Promotor Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Tahun 2018;
  - c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud pada huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran tentang Pengangkatan Promotor dan Ko-Promotor Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Tahun 2018.
- Mengingat :
1. Undang – Undang Republik Indonesia Nomor 20 Tahun 2003 tentang Sistem Pendidikan Nasional (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2003 Nomor 78, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4301);
  2. Undang-Undang Nomor 14 Tahun 2005 tentang Guru dan Dosen (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2005 Nomor 157, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4586);
  3. Undang-Undang Nomor 12 Tahun tentang Pendidikan Tinggi (Lembara 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. ....

5. Peraturan Pemerintah Nomor 57 Tahun 1954 tentang Pendirian Universitas Airlangga di Surabaya sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Pemerintah Nomor 3 Tahun 1955 tentang Perubahan Peraturan Pemerintah Nomor 57 Tahun 1954 (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1954 Nomor 99, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 695 *juncto* Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1955 Nomor 4 Tambahan Lembaran Negara 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 dan Lembaran Negara Tahun 2014 No 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 1732/UN3/2015 tentang Pengangkatan Dekan Fakultas dan Direktur Sekolah Pascasarjana Periode 2015-2020.

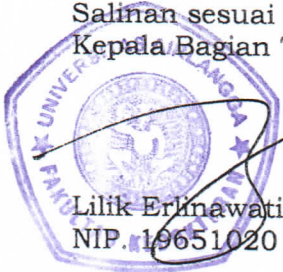
**MEMUTUSKAN :**

- Menetapkan : **KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN TENTANG PENGANGKATAN PROMOTOR DAN KO-PROMOTOR PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR FAKULTAS KEDOKTERAN TAHUN 2018.**
- PERTAMA : Mengangkat Promotor dan Ko-Promotor Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Tahun 2018, dengan susunan nama sebagaimana tercantum dalam lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari keputusan ini.
- KEDUA : Dalam menjalankan tugasnya sebagaimana dimaksud dalam bunyi penetapan PERTAMA, berpedoman pada peraturan dan ketentuan yang berlaku serta mempertanggungjawabkan tugasnya kepada Dekan Fakultas Kedokteran.
- KETIGA : Biaya untuk keperluan tersebut dibebankan dari dana Rencana Kerja dan Anggaran Tahunan (RKAT) tahun berjalan pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

KEEMPAT .....

KEEMPAT : Keputusan ini berlaku pada tahun 2018 dan berakhir setelah mahasiswa tersebut dinyatakan Lulus.

Salinan sesuai dengan aslinya  
Kepala Bagian Tata Usaha,



Lilik Erlinawati Farida  
NIP. 19651020 198702 2 001

Salinan disampaikan Kepada Yth.

1. Rektor Universitas Airlangga
2. Ketua Program Studi terkait
3. Yang bersangkutan

Ditetapkan di Surabaya  
pada tanggal 10 Juli 2018

DEKAN,

ttd

SOETOJO  
NIP. 19560608 198612 1 001

**LAMPIRAN KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN****NOMOR : 214/UN3.1.1/KD/2018, TANGGAL 10 JULI 2018****TENTANG : PENGANGKATAN PROMOTOR DAN KO-PROMOTOR PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN TAHUN 2018**

NO	PROMOTOR	KO-PROMOTOR	MAHASISWA
	<b>Angkatan Tahun 2010-2011</b>		
1	Dr. Hendy Hendarto, dr.,Sp.OG(K)	Dr. Widjiati, drh.,M.Si	Ashon Saadi, dr.,Sp.OG(K)
	<b>Angkatan Tahun 2012-2013</b>		
2	Prof.Dr. I Ketut Suidiana, Drs.,M.Si	Dr. Bambang Purwanto, dr.,M.Kes	Riami, dr.,M.Kes
	<b>Angkatan Tahun 2013-2014</b>		
3	Prof.Dr. Teddy Ontoseno, dr.,Sp.A(K),Sp.JP.,FIHA	Dr. Bambang Purwanto, dr.,M.Kes	Wahyudi Widada, Skp.,M.Ked
	<b>Angkatan Tahun 2014-2015</b>		
4	Prof.Dr.Moh.Hasan Machfoed, dr., MS.,Sp.S(K)	Prof. H. Kuntoro, dr.,MPH	Hanik Badriyah Hidayati, dr.,Sp.S
5	Prof. Dr.Budi Santoso, dr.,Sp.OG(K)	Prof.Dr. Fedik Abdul Rantam, drh	Eighty Mardiyani K., dr.,Sp.OG(K)
	<b>Angkatan Tahun 2015-2016</b>		
6	Prof.Dr.Budi Santoso, dr.,Sp.OG(K)	Dr. Hermanto Tri Joewono, dr.,Sp. OG(K)	Sriyana Herman, AMK.,SKM., M.Kes
7	Prof. Dr. I Ketut Suidiana, Drs.,M.Si	Dr. A Retno Pudji Rahayu, drg.,M.Kes	Ida Ayu Arnawati, drg.,Sp.Ort

NO	PROMOTOR	KO-PROMOTOR	MAHASISWA
8	Prof. Darto Saharso, dr.,SpA(K)	Dr. Purwati, dr.,Sp.PD	Prastiya Indra Gunawan, dr.,Sp.A
9	Prof.Dr.Budi Susetyo Pikir, dr.,Sp.PD.,Sp.JP(K)	Dr. Ferdiansyah, dr.,Sp.OT(K)	Andrianto, dr.,Sp.JP,FIHA
<b>Angkatan Tahun 2016-2017</b>			
10	Prof.Dr.Budi Santoso, dr.,Sp.OG(K)	1. Prof. Soetjipto, dr.,MS.,Ph.D 2. Dr. Ni Wajan Tirtaningsih, dr.,MS., PA(K)	Zakkiyatus Zainiyah,M.Keb
11	Prof. Retno Handajani, dr.,MS.,Ph.D	Prof. Soetjipto, dr.,MS.,Ph.D	Citrawati Dyah Kencono W., d., M.Si
12	Prof. Soetjipto, dr.,MS.,Ph.D	Dr. Retno Pudji Rahayu, drg.,M.Kes	Sularsih, drg.,M.Kes
13	Prof. Soetjipto, dr.,MS.,Ph.D	1. Dr.Eha Renwi Astuti, drg.,M.Kes.,Sp.RKG(K) RKG(K) 2. Dr. Indeswati Diyatri, drg.,MS	Sarianoferni, drg.,M.Kes
14	Prof.Dr.Fedik Abdul Rantam, drh	Dr. Heri Suroto, dr.,Sp.OT(K)	Bimo Sasono, dr.,Sp.OT
15	Prof.Dr. David S Perdanakusuma, dr., Sp.BP-RE(K)	Prof.Dr.Fedik Abdul Rantam, drh Prof.Dr.Achmad Bashori, Drs,MS.,Apt	Indri Lakhsmi Putri, dr,Sp.BP-RE Nova Primadina, dr.,Sp.BP-RE
16	Prof.Dr. Fedik Abdul Rantam, drh	Dr. Nike Hendrijantini, drg.,M.Kes.,Sp.Pros(K)	Mefina Kuntjoro, drg.,M.Kes.Sp.Pros
17	Prof.Dr. Fedik Abdul Rantam, drh	Dr. Nike Hendrijantini, drg.,M.Kes.,Sp.Pros(K)	Eric Priyo P.,drg.,M.Kes.Sp.Pros
18	Prof.Dr. Erry Gumilar Dachlan., dr., Sp.OG(K)	Prof.Dr.Yoes Prijatna Dachlan, dr.,M.Sc., Sp.Par(K)	Masyhudi, dr.,Sp.OG

NO	PROMOTOR	KO-PROMOTOR	MAHASISWA
19	Prof.Dr.Gatut Suhendro, dr.,Sp.M	Dr. Ferdiansyah, dr.,Sp.OT(K)	Rini Kusumawar Dhany, dr.,Sp.M
20	Prof. Sri Agus Sudjarwo, drh.,Ph.D	Dr. Reny I' tishom, M.Si	Ernawati, S.Kep.,Ns.,M.Kes
21	Prof.Dr. I Ketut Sudiana, Drs.,M.Si	Dr.Sherman Salim, drg.,MS.,Sp.Pros(K)	Sianiwati Goenharto, drg.,MS
22	Prof.Dr.Teddy Ontoseno, dr.,Sp.A(k)Sp.JP,FIHA	Prof.Dr. Achmad Basori, Drs.,Apt.,MS	I Ketut Alit Utamayasa, dr.,Sp.A.(K)
23	Prof.Dr.Abdul Hafid Bajamal, dr.,Sp.BS	Prof.Dr.Moh. Hasan Machfoed, dr.,MS., Sp.S(K)	Ihyan Amri, dr.,Sp.B
24	Prof.Dr.Med Puruhito, dr.,Sp.B.,Sp.BTKV-K	Dr. Heri Suroto, dr.,Sp.OT(K)	Yan Efrata Sembiring, dr
25	Prof.Dr. Latief Mooduto, drg.,Sp.KG(K)	Prof.Dr. Fedik Abdul Rantam, drh	Arief Rachman, drg.,MM.,MT., Sp.Pros
26	Prof.Dr.Fedik Abdul Rantam, drh	1. Prof.Dr.I Gede Ugrasena, dr.,SpA(K) 2. Dr.Dwikora Novembri Utomo, dr., Sp.OT(K)	Mochamad Syaifudin, dr.,M.Biomed.,MARS

Ditetapkan di Surabaya  
pada tanggal 10 Juli 2018

DEKAN,

ttd

SOETOJO  
NIP. 19560608 198612 1 001

Salinan sesuai dengan aslinya  
Kepala Bagian Tata Usaha,



Lilik Erlinawati Farida  
NIP. 19651020 198702 2 001

Diterbitkan untuk Ujian Akhir Tahap II(Terbuka)

**DISERTASI**

**PENGGUNAAN ARTERI MESENTRIKA *BOVINE* YANG DI-*SEEDING*-KAN DENGAN  
*ENDOTHELIAL PROGENITOR CELL* (EPC) DAN *MESENCHYMAL STEM CELL* (MSC)  
SEBAGAI *PROTOTYPE* PEMBUATAN *GRAFT* PEMBULUH DARAH DIAMETER  
KECIL  
(PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIUM)**



**YAN EFRATA SEMBIRING**

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

**2022**

**DISERTASI**

**PENGGUNAAN ARTERI MESENTRIKA *BOVINE* YANG DI-*SEEDING*-KAN DENGAN  
*ENDOTHELIAL PROGENITOR CELL* (EPC) DAN *MESENCHYMAL STEM CELL* (MSC)  
SEBAGAI *PROTOTYPE* PEMBUATAN *GRAFT* PEMBULUH DARAH DIAMETER  
KECIL  
(PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIUM)**



**YAN EFRATA SEMBIRING**

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

**2022**



**LEMBAR PENGESAHAN**

DISERTASI

**PENGUNAAN ARTERI MESENTRIKA *BOVINE* YANG DI-*SEEDING*-KAN DENGAN  
*ENDOTHELIAL PROGENITOR CELL* (EPC) DAN *MESENCHYMAL STEM CELL* (MSC)  
SEBAGAI *PROTOTYPE* PEMBUATAN *GRAFT* PEMBULUH DARAH DIAMETER  
KECIL**

YANG TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 29 MARET 2022

Oleh

Promotor

Prof. Dr. Med. Puruhito, SpB., SpBTKV (K)  
NIP. 19431116196703 1 001

Kopromotor

Dr. Heri Suroto, dr., SpOT (K)  
NIP. 19630617198902 1 005

Mengetahui

KPS Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor

Prof. Dr. Hendy Hendarto dr., Sp.OG(K)  
NIP. 196108172016016101

**Penilaian Naskah Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan dinilai  
oleh panitia Ujian Tahap I (Tertutup)  
pada tanggal 7 Maret 2022**

**Panitia penguji:**

- Ketua : 1. Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si
- Anggota : 2. Prof. Dr. Med. Puruhito, dr., SpB., SpBTKV (K)
3. Dr. Heri Suroto, dr., SpOT (K)
4. Dr. I Nyoman Semadi, dr., Sp.B., SpBTKV (K)
5. Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh., MSc
6. Dr. Ferdiansyah, dr., SpOT (K)
7. Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes
8. Dr. Desak Gede Agung Suprabawati, dr., Sp.B (K)Onk

Ditetapkan dengan Surat Keputusan  
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Tentang Panitia Penguji Disertasi

Nomor: 1984/UN3.1.1/DL/2022

Tanggal: 24 Februari 2022

## Abstract

### ***Bovine Mesenteric Artery Seeded by Endothelial Progenitor Cell (EPC) and Mesenchymal Stem Cell (MSC) as a Tissue Engineering for Small Vascular Conduit (an experimental study)***

**Background.** A small-diameter vascular *graft* (<6 cm) is a gold standard for bypass coronary surgery and peripheral artery surgery but there is some limitation for this autologous *graft*. Tissue-engineered vascular *graft* (TEVG) is one of the promising solutions.

**Objective.** To develop a small diameter vascular *graft* from the bovine mesenteric artery in combination with Endothelial Progenitor Cell (EPC) and Mesenchymal Stem Cell (MSC).

**Methods.** The research was designed as an *in vitro* experiment, with a vascular scaffold as a subject. This research was conducted completely randomized and had several stages. First, the vascular scaffold was harvested from bovine vascular. Then, the *seeding* process was done with 2 stem cells (EPC and MSC). Lastly, each of the vascular implant benefits was analyzed.

**Results.** Acellular vascular *graft* which had been seeded with MSC and EPC expressed CD90+ and CD34+,  $7,67 \pm 2,260$  and  $8,50 \pm 2,492$  respectively compared to acellular (control)  $2,00 \pm 1,414$  ( $p < 0,05$ ). Compared to the acellular group, there is a significantly higher expression of collagen type 1, collagen type 4, and elastin in both EPC and MSC. But no significant difference in both EPC and MSC ( $p < 0,05$ ). There is a significantly higher expression of eNOS in EPC ( $7,33 \pm 1,86$ ) and MSC ( $5,17 \pm 1,169$ ) ( $p < 0,05$ ) compared to the acellular group. From tensile strength and burst pressure examination, showed that EPC and MSC-seeded scaffolds are stronger than acellular counterparts ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions.** Acellular vascular *graft* which was seeded with EPC or MSC stem cells had the potency to be a small diameter tissue engineered vascular *graft*.

**Keywords:** Tissue Engineered Vascular *Graft*, Endothelial Progenitor Cell, Mesenchymal Stem Cell

Promotor,



Prof. Dr. Med. Puruhito, SpB., SpBTKV (K)

## DAFTAR ISI

Sampul Depan.....	i
Sampul Dalam.....	ii
Halaman Awal Disertasi .....	iii
Lembar Prasarat Gelar Doktor pada Ujian Akhir Tahap 1 (Tertutup).....	iv
Lembar Pengesahan .....	v
Lembar Penetapan Panitia Penguji Ujian Tahap 1 (Tertutup).....	vi
Lembar Ucapan Terima Kasih .....	vii
Ringkasan.....	xii
<i>Summary</i> .....	xv
ABSTRAK.....	xix
DAFTAR ISI.....	xx
DAFTAR TABEL.....	xxiv
DAFTAR GAMBAR .....	xxvi
DAFTAR ARTI LAMBANG, SINGKATAN DAN ISTILAH .....	xxx
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxxiv

### BAB 1 PENDAHULUAN

1.1	Latar Belakang.....	1
1.2	Rumusan Masalah .....	9
1.3	Tujuan Penelitian .....	10
1.3.1	Tujuan umum .....	10
1.3.2	Tujuan Khusus .....	11
1.4	Manfaat Penelitian .....	12
1.4.1	Manfaat Pengembangan Ilmu .....	12
1.4.2	Manfaat Terapan .....	12

### BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1	<i>Graft</i> Pembuluh Darah Berdiameter Kecil .....	13
2.1.1	<i>Graft</i> Sintetis dan Biologis .....	13
2.1.1.1	<i>Expanded Polytetrafluoroethylene</i> (ePTFE) .....	14
2.1.1.2	Dakron .....	14
2.1.1.3	Prostesis Biologis .....	15
2.1.1.4	<i>Graft</i> Rekayasa Jaringan .....	16
2.1.1.5	Biomaterial Sintetis dan <i>Polyurethane</i> .....	19
2.1.1.6	<i>Scaffold hybrid</i> dari Polimer Sintetis dan Alami .....	19
2.1.2	<i>In Vivo</i> dan Penggunaan Secara Klinis .....	20
2.1.2.1	<i>Peripheral Bypass Graft</i> .....	20

2.1.2.2	<i>Coronary Artery Bypass Grafts</i> .....	21
2.1.2.3	<i>Carotid Artery Bypass Grafts</i> .....	22
2.2	<i>Graft Arteri Mesenterika Bovine</i> .....	23
2.2.1	Penelitian terkait <i>Graft Bovine</i> .....	23
2.2.2	Komplikasi Penggunaan <i>Graft Bovine</i> .....	26
2.3	<i>Stem Cells</i> .....	28
2.3.1	<i>Progenitor Cells</i> .....	29
2.3.2	<i>Bone Marrow Mononuclear Cells</i> .....	30
2.3.3	<i>Mesenchymal Stem Cell (MSC)</i> .....	31
2.3.4	<i>Adipose Tissue Stem Cells</i> .....	31
2.3.5	<i>Muscle-derived Stem Cells</i> .....	32
2.3.6	<i>Hair Follicle Stem Cells</i> .....	32
2.3.7	<i>Induced Pluripotent Stem Cells</i> .....	32
2.4	<i>Endothelial Progenitor Cell-Seeded Vaskular Graft</i> .....	33
2.4.1	<i>Endothelial Progenitor Cell (EPC)</i> .....	33
2.4.2	Isolasi dan Kultur <i>Endothelial Progenitor Cell</i> .....	36
2.4.3	<i>Seeding Endothelial Progenitor Cell ke Vaskular Graft</i> .....	37
2.5	<i>Mesenchymal Stem Cell-Seeded Vaskular Graft</i> .....	39
2.5.1	<i>Mesenchymal Stem Cell (MSC)</i> .....	39
2.5.2	Isolasi dan Diferensiasi <i>Mesenchymal Stem Cell (MSC)</i> .....	41
2.5.3	<i>Seeding Mesenchymal Stem Cells ke Vaskular Graft</i> .....	45
2.6	Potensi <i>Graft Vaskular</i> .....	47
2.6.1	Biomolekuler dan <i>Growth Factor</i> .....	47
2.6.2	Hiperplasia Intimal .....	48
2.7	Faktor Prognostik Potensi TEVG .....	50
2.7.1	Sel Endotel pada TEVG .....	50
2.7.2	<i>Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS)</i> pada Pembuluh Darah.....	52
2.7.3	Viskoelastisitas TEVG .....	53
2.7.4	Elastin .....	56
2.7.5	Kolagen (tipe 1 & tipe 4) .....	60
2.7.6	Toksisitas TEVG .....	64
2.7.7	Karakteristik Jaringan <i>Scaffold</i> dan TEVG pada <i>Scanning Electron Microscope</i> ....	66

### BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1	Kerangka Konseptual .....	70
3.2	Penjelasan Kerangka Konseptual .....	71
3.3	Hipotesis Penelitian .....	73

### BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1	Rancangan Penelitian .....	75
4.2	Unit Eksperimen, Replikasi, dan Randomisasi .....	76
4.2.1	Unit Eksperimen.. ..	76
4.2.2	Replikasi .....	77

4.2.3	Randomisasi .....	77
4.3	Variabel dan Definisi Penelitian .....	78
4.3.1	Variabel Penelitian .....	78
4.3.2	Definisi Operasional Variabel Penelitian .....	79
4.4	Instrumen Penelitian .....	85
4.5	Waktu dan Lokasi Penelitian .....	85
4.6	Analisis Data .....	86
4.7	Kerangka Operasional Penelitian (Alur Penelitian) .....	87

## BAB 5 HASIL PENELITIAN

5.1.	Data Material Penelitian .....	88
5.1.1	Uji MTT Assay pada <i>acellular vascular graft</i> .....	89
5.1.2	Uji sterilitas kultur mikrobiologi.....	90
5.1.3	Makroskopis <i>scaffold</i> .....	90
5.1.4	Mikroskopis <i>scaffold</i> .....	91
5.2.	Karakterisasi EPC dan MSC EPC dan MSC .....	94
5.3	Karakterisasi, hasil, dan analisis ekspresi eNOS, kolagen tipe I, kolagen tipe IV, dan elastin .....	97
5.3.1	Ekspresi eNOS .....	97
5.3.2	Ekspresi kolagen tipe I.....	98
5.3.3	Ekspresi kolagen tipe IV .....	100
5.3.4	Ekspresi elastin.....	101
5.4.	Hasil dan analisis uji biomekanikal (tensile strength, modulus elastisitas Young, dan burst pressure) .....	103
5.4.1	Uji tensile strength .....	103
5.4.2	Perhitungan modulus Young .....	104
5.4.3	Perhitungan burst pressure .....	105
5.5	Pengaruh <i>scaffold graft</i> dengan <i>seeding</i> MSC terhadap kekuatan biomekanik pembuluh darah .....	106
5.6	Pengaruh <i>scaffold graft</i> dengan <i>seeding</i> EPC terhadap kekuatan biomekanik pembuluh darah .....	107

## BAB 6 PEMBAHASAN

6.1	Deskripsi Kualitas <i>Scaffold Acellular Vascular Graft</i> .....	108
6.2	Analisis Karakterisasi <i>Stem Cell</i> EPC CD90+ .....	111
6.3	Analisis Karakterisasi <i>Stem Cell</i> MSC CD34+ .....	111
6.4	Analisis Ekspresi eNOS, Elastin, Kolagen tipe I, dan Kolagen tipe IV .....	112
6.4.1	Analisis Ekspresi eNOS .....	112
6.4.2	Analisis Ekspresi Elastin .....	113
6.4.3	Analisis Ekspresi Kolagen tipe 1 .....	114
6.4.4	Analisis Ekspresi Kolagen tipe 4 .....	115
6.4.5	Analisis pengujian <i>tensile strength</i> , <i>nilai modulus Young</i> dan <i>burst pressure</i> .....	116
6.5	Temuan Baru .....	118

BAB 7 PENUTUP	
7.1	Kesimpulan ..... 120
7.2	Saran ..... 121
DAFTAR PUSTAKA ..... 123	
LAMPIRAN..... 138	

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Persyaratan untuk TEVG Ideal (Catto dkk, 2014) .....	18
Tabel 2.2	Karakteristik EPC yang diisolasi dari <i>Bone Marrow</i> , Darah <i>Umbilical Cord</i> dan Darah Perifer .....	36
Tabel 2.3	Stimulasi Kimia pada diferensiasi MSC membentuk fenotip endothelial (La dkk., 2018) .....	42
Tabel 2.4	Stimulasi biomekanik diferensiasi MSC menjadi fenotip endothelial (La dkk., 2018) .....	43
Tabel 2.5	Sumber, Metode Isolasi, Marker Permukaan Sel, dan Media Ekspansi beserta Serum Suplemen .....	46
Tabel 5.1	Hasil Uji MTT Assay .....	89
Tabel 5.2	Hasil Uji T-test kelompok pemberian MSC .....	95
Tabel 5.3	Hasil uji T test kelompok pemberian EPC .....	96
Tabel 5.4	Perbandingan ekspresi eNOS antar kelompok .....	97
Tabel 5.5	Perbandingan ekspresi kolagen tipe I antar kelompok .....	99
Tabel 5.6	Perbandingan ekspresi kolagen tipe IV antar kelompok.....	100
Tabel 5.7	Perbandingan ekspresi elastin antar kelompok.....	102



Tabel 5.8	Perbandingan <i>tensil strength</i> antar kelompok.....	103
Tabel 5.9	Perbandingan nilai Modulus elastisitas Young antar kelompok .....	104
Tabel 5.10	Perbandingan <i>burst pressure</i> antar kelompok.....	105

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Lapisan pembuluh darah arteri .....	17
Gambar 2.2	Mobilisasi EPC dari sumsum tulang (Hristov dkk., 2003) .....	35
Gambar 2.3	Mekanisme potensial dari efek protektif seeded <i>endhotelial cell</i> (EC) pada hiperplasia intima di dalam prostetik <i>graft</i> pembuluh darah. Pertama, produksi <i>nitric oxide</i> (NO), <i>C-type natriuretic peptide</i> (CNP) dan heparan sulfat (HS) oleh EC menyebabkan penghambatan proliferasi dan migrasi <i>vascular smooth muscle cells</i> (VSMCs). Kedua, produksi NO dan <i>prostacyclin</i> (PGI <sub>2</sub> ) oleh EC menghambat agregasi trombosit, dengan pengurangan berikutnya dalam pelepasan <i>platelet-derived growth factor</i> (PDGF) dan <i>thromboxane A2</i> (TxA <sub>2</sub> ) oleh trombosit (Rotmans dkk., 2006) .....	50
Gambar 2.4	Spesimen dalam pengujian <i>tensile strength</i> (Khlystov dkk, 2013) .....	55
Gambar 2.5	Pengujian <i>tensile strength</i> (Khlystov dkk, 2013) .....	55
Gambar 2.6	Kurva tekanan-regangan untuk mendapatkan Modulus Young (E) (Khlystov dkk, 2013) .....	55
Gambar 2.7	Struktur anyaman elastin dari kiri ke kanan : sisi dalam keluar. Ini adalah gambar lapisan dinding arteri yang diwarnai dengan fluoresensi. Dari gambar ini terlihat anyaman elastin lebih padat dan tampak celah-celah kecil yang ditunjuk dengan panah putih, berbeda dengan lapisan elastin yang tampak semakin jarang dan berpori-pori semakin ke sisi luar. (Cocciolone AJ, 2018) .....	57

Gambar 2.8	Potong <i>cross-sectional</i> dari pembuluh darah Aorta (A) dan arteri mesentrika (B). Aorta memiliki lapisan elastin multiple sedangkan arteri mesentrika hanya memiliki selapis lamina elastin .....57
Gambar 2.9	Skema peran elastin pada fungsi mekanikal dan biologikal pada arteri (Erdl H, 2020) .....59
Gambar 2.10	Gambaran kolagen setelah dilakukan <i>seeding</i> pada TEVG ..... 62
Gambar 2.11	Struktur Kolagen tipe 4 (Steffensen, 2018)..... 63
Gambar 2.12	Skema tunika intima pada pembuluh darah dan peranan kolagen tipe 4 saat terjadi aterosklerosis, dimulai dari gambaran normal endotel (1) yang memiliki membrana basalis yang tebal yang memiliki lapisan kolagen tipe 4 yang tebal dan; (2) Tunika medial yang terdiri dari sel otot polos vaskular ( <i>vascular smooth muscle cells -VSMCs</i> ). Seperti yang diketahui (3) membrana basalis sangat penting dalam angiogenesis; pada kondisi patologis (4) membrana basalis yang terganggu mengurangi sintesis dari kolagen tipe 4 dan meningkatkan sekresi <i>collagen type IV-degrading matrix metalloproteinase -2 (MMP-2)</i> ; kemudian (5) dengan berkurangnya kolagen tipe 4 menyebabkan endotel mengekspresikan <i>vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1)</i> , yang kemudian mengaktivasi perekrutan monosit sebagai salah satu mekanisme pertahanan pertama pembuluh darah. (6) MMP-2 kemudian mendegradasi kolagen tipe 4 untuk merelease sel otot polos pada tunika media menuju ke tunika intima (7) kolagen pada tunika intima mengelilingi sel otot polos, yang kemudian (8) sel otot polos membawa

kolagen ke membrana basalis yang mengalami kerusakan, (9) membrana basalis yang mengalami erosi akibat stress dari luar kemudian mengalami apoptosis (10) sel otot polos yang membawa kolagen dari tunika intima mengaktifasi Malondialdehyde (MDA)-collagen type IV untuk mengaktifasi VCAM 1 dalam meregenerasi endotel (Steffensen, 2018)..... 63

Gambar 2.13 Perbandingan MTT dengan jumlah sel hidup; a) Perbandingan linear penyerapan MTT dengan jumlah sel hidup. b) pembelahan MTT hanya terjadi pada sel hidup (○: tidak ada perlakuan Δ: diberikan anti-Thy1,2) (Mossman, 1983) ..... 65

Gambar 2.14 A. Diagram skematik persiapan prosedur SEM. B. *Air drying* setelah dehidrasi dengan ethanol, C. *Air drying* setelah HMDS, dan D. *Freeze Drying* (Lee, 2012) ..... 67

Gambar 2.15 Perbandingan sel pada *scaffold* HA yang dipersiapkan dengan (A,B) *Freeze Drying* dan (D,E) HMDS, tampak pada gambar B dan E adanya sel di dalam pori-pori (Lee, 2012)..... 67

Gambar 2.16 Morfologi sel pada porous material HA dengan lingkaran kuning yang mengindikasikan titik perlekatan sel pada permukaan material (Lee, 2012)..... 68

Gambar 2.17 SEM dengan kultur EPC pada kolagen *scaffold* (Iordache, dkk; 2014) ..... 69

Gambar 2.18 Gambaran EPC pada *scaffold* (Hinderer S, dkk; 2017)..... 69

Gambar 3.1 Kerangka Konseptual ..... 70

Gambar 3.2	Alur konsep pembuatan TEVG .....	72
Gambar 4.1	Skema Rancangan Penelitian <i>In Vitro</i> .....	75
Gambar 4.2	Kerangka Operasional .....	87
Gambar 5.1	Makroskopis <i>Scaffold</i> .....	91
Gambar 5.2	Scaffold tanpa <i>seeding</i> (acellular) dan yang telah dilakukan <i>seeding</i> EPC dan MSC. Pada scaffold acellular tidak tampak bentukan sel tetapi masih terdapat matriks ekstraseluler (a dan b masing-masing pulasan HE dan MT). Pada kelompok EPC dan MSC tampak bentukan sel-sel dengan inti spindle (mata panah) pada tunika intima dan media serta kolagen pada ketiga lapisan tunika intima, tunika media dan tunika adventisia c) EPC dengan pulasan HE; d) EPC dengan pulasan MT; e) MSC dengan pulasan HE; f) MSC dengan pulasan MT (TI: Tunika Intima; TM: Tunika Media; TA:Tunika Adventitia) .....	92
Gambar 5.3	Hasil pemeriksaan SEM Acellular vascular <i>graft</i> dan kelompok yang telah di <i>seeding</i> EPC dan MSC .....	93
Gambar 5.4	Pemeriksaan penanda CD90+ pada MSC dan penanda CD34+ pada EPC dengan metode imunohistokimia (panah).....	95
Gambar 5.5	Diagram perbedaan ekspresi CD90+ yang menunjukkan perbedaan pada kelompok kontrol dan MSC (t-test) .....	96
Gambar 5.6	Diagram perbedaan ekspresi CD34+ yang menunjukkan perbedaan pada kelompok kontrol dan EPC (T-test) .....	96

Gambar 5.7	Pemeriksaan penanda eNOS dengan metode imunohistokimia. Penanda yang terdapat pada membran sel ditunjukkan oleh panah .....97
Gambar 5.8	Diagram perbandingan ekspresi eNOS antar kelompok.....98
Gambar 5.9	Pemeriksaan penanda kolagen tipe I dengan metode imunohistokimia. Penanda yang terdapat pada membran sel ditunjukkan oleh panah ....98
Gambar 5.10	Diagram perbandingan ekspresi kolagen tipe I antar kelompok.....99
Gambar 5.11	Pemeriksaan penanda kolagen tipe IV dengan metode imunohistokimia. Penanda yang terdapat pada membran sel ditunjukkan oleh panah ..100
Gambar 5.12	Diagram perbandingan ekspresi kolagen tipe IV antar kelompok.....101
Gambar 5.13	Pemeriksaan penanda elastin dengan metode imunohistokimia. Penanda yang terdapat pada membran sel ditunjukkan oleh panah .....101
Gambar 5.14	Diagram perbandingan ekspresi elastin antar kelompok .....102
Gambar 5.15	Diagram analisis jalur pengaruh <i>Scaffold Graft</i> dengan <i>seeding</i> MSC terhadap kekuatan biomekanik pembuluh darah.....106
Gambar 5.16	Diagram analisis jalur pengaruh <i>Scaffold Graft</i> dengan <i>seeding</i> EPC terhadap kekuatan biomekanik pembuluh darah.....107

## DAFTAR ARTI LAMBANG, SINGKATAN DAN ISTILAH

Ang1	: <i>Angiotensin I</i>
ATII	: <i>Anti-trombin II</i>
AVF	: <i>Arteriovenous fistula</i>
BDGF	: <i>Brain derived growth factor</i>
BM	: <i>Bone Marrow</i>
BM-MNC	: <i>Bone marrow-derived mononuclear cell</i>
BP	: <i>Burst Pressure</i>
<i>bfGF</i>	: <i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>
CABG	: <i>Coronary Artery Bypass Graft</i>
CD 4	: <i>Cluster of Differentiation 4</i>
CD 13	: <i>Cluster of Differentiation 13</i>
CD 14	: <i>Cluster of Differentiation 14</i>
CD 29	: <i>Cluster of Differentiation 29</i>
CD 31	: <i>Cluster of Differentiation 31</i>
CD 34+	: <i>Cluster of Differentiation 34 positif</i>
CD 34-	: <i>Cluster of Differentiation 34 negatif</i>
CD 44	: <i>Cluster of Differentiation 44</i>
CD 45	: <i>Cluster of Differentiation 45</i>
CD 45-	: <i>Cluster of Differentiation 45 negatif</i>
CD 71+	: <i>Cluster of Differentiation 71 positif</i>
CD 73	: <i>Cluster of Differentiation 73</i>
CD 90	: <i>Cluster of Differentiation 90</i>
CD 90 +	: <i>Cluster of Differentiation 90 positif</i>
CD 105	: <i>Cluster of Differentiation 105</i>
CD 105+	: <i>Cluster of Differentiation 105 positif</i>
CD 133	: <i>Cluster of Differentiation 133</i>
CD 133+	: <i>Cluster of Differentiation 133 positif</i>
CD 166	: <i>Cluster of Differentiation 166</i>
CNP	: <i>C-type natriuretic peptide</i>
CPD	: <i>Critical Point Drying</i>
CS	: <i>Cyclic Stretching</i>
CXCL12	: <i>C-X-C motif chemokine 12</i>
CYR61	: <i>Cysteine-rich protein</i>
DMEM	: <i>Dulbecco's modified Eagle's Media</i>
DMEM-F12	: <i>Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12</i>
EC	: <i>Endothelial Cell</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
EGF	: <i>Epidermal growth factor</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
eNOS	: <i>endothelial Nitric Oxide Synthetase</i>
EPC	: <i>Endothelial Progenitor Cell</i>

EPCs	: <i>Endothelial Progenitor Cells</i>
ePTFE	: <i>Expanded Polytetrafluoroethylene</i>
FBS	: <i>Fetal bovine serum</i>
FCS	: <i>Fetal calf serum</i>
FGF	: <i>Fibroblast growth factor</i>
<i>Flt-1</i>	: <i>FMS-like tyrosine kinase receptor 1</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte-colony stimulating factor</i>
HABL	: <i>Hemangioblast</i>
<i>HLA-DR</i>	: <i>Human Leukocyte Antigen- DR isotype</i>
HMDS	: <i>Hexamethyldisilazane</i>
HS	: <i>Heparin Sulfat</i>
HSCs	: <i>Hematopoietic Stem Cells</i>
HUCPVCs	: <i>Human Umbilical Cord Perivasuclar Cells</i>
HUV	: <i>Human Umbilical Vein</i>
IH	: <i>Intimal Hyperplasia</i>
ISO	: <i>International Organization for Standardization</i>
ISCT	: <i>International Society for Cellular Therapy</i>
iPSC	: <i>Induced Pluripotent Stem Cell</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
MHC	: <i>Major Histocompability Complex</i>
<i>MHC-II</i>	: <i>Major Histocompability Complex-II</i>
MMP-9	: <i>Matriks metalloproteinase-9</i>
MTT	: <i>3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide</i>
MSC	: <i>Mesenchymal Stem Cell</i>
MVB	: <i>Mesenteric vein bioprosthesis</i>
mKitL	: <i>Membrane Kit ligand</i>
<i>mRNA</i>	: <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
NBCS	: <i>Newborn calf serum</i>
<i>NBT</i>	: <i>Nitro blue Tetrazolium Chloride</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PBS	: <i>Phosphate buffer saline</i>
PCL	: <i>poly-ε-caprolactone</i>
PDGF	: <i>Platelet-derived growth factor</i>
<i>PDGF-B</i>	: <i>Platelet derived growth factor subunit B</i>
<i>PECAM-1</i>	: <i>Platelet and endothelial cell adhesion molecule 1</i>
PET	: <i>Polyethylene terephthalate</i>
PEUU	: <i>Poly (EsterUrethane)Urea</i>
PGI2	: <i>Prostacyclin (PGI2)</i>
PLLA	: <i>Poly-L-lactide</i>
PPFC	: <i>Parallel-plate Flow Chamber</i>
PTFE	: <i>Polytetrafluoroethylene</i>
RPMI	: <i>Roswell Park Memorial Media Institute</i>
SDS	: <i>Sodium Dodecyl Sulphate</i>
SEM	: <i>Scanning electrone microscope</i>
SCF	: <i>Stem Cell Factor</i>
SDF- 1α	: <i>Stromal cell derived factor</i>



sKitL	: Soluble Kit Ligan
SIS	: Small Intestine Submucosa
SMC	: Smooth Muscle Cell
SS	: Shear Stress
TEVG	: Tissue Engineered Vascular Graft
TGFb	: Tumor growth factor
TNF- $\alpha$	: Tumor necrosis factor-alpha
TGF- $\beta$	: Tumor necrosis factor-beta
TxA2	: Thromboxane A2 (TxA2)
UC	: Umbilical cord
UTS	: Ultimate tensile strength
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR2	: Vascular Endothelial Growth Factor 2
VeZF1	: Vascular Endothelial Zinc Finger 1
VSMCs	: Vascular smooth muscle cells
vWF	: von Willebrand factor
vWF Flk-1	: von Willebrand factor Kinase Domain Receptor

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Teknis Pelaksanaan Penelitian .....	137
Lampiran 2	Jadwal dan Biaya Penelitian .....	143
Lampiran 3	Uji Viabilitas Biakan <i>Stem Cell</i> Pada <i>Scaffold</i> Pembuluh Darah .....	146
Lampiran 4	Prosedur Uji Tes Mekanikal <i>Graft</i> Pembuluh Darah .....	148
Lampiran 5	Prosedur pemeriksaan Pewarnaan Hematoxylin-Eosin .....	149
Lampiran 6	Prosedur Pemeriksaan <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM) .....	150
Lampiran 7	Prosedur Pewarnaan Imunohistokimia CD90, CD34, eNOS, Colagen I, Collagen IV, Elastin .....	154
Lampiran 8	Uji Sterilitas Sample (Kultur Mikrobiologi) Balai Besar Lab Kesehatan (BBLK) Surabaya .....	155
Lampiran 9	Lembar Etik .....	156
Lampiran 10	Datasheet Reagen .....	157
Lampiran 11	Uji Karakterisasi MSC dan EPC .....	174
Lampiran 12	Ekspresi pada Kontrol dan Perlakuan .....	175
Lampiran 13	Uji Biomekanik.....	175
Lampiran 14	Publikasi.....	191