



UNIVERSITAS AIRLANGGA
Excellence with Morality

PIDATO PENGUKUHAN

**SEL PUNCA KANKER:
IMPLIKASI TERAPI DAN TARGET BARU
DALAM TERAPI KARSINOMA NASOFARING**

Prof. Dr. Muhtarum Yusuf, dr. Sp.THT-KL(K). FICS.



Disampaikan pada
Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam Bidang Ilmu Onkologi Bedah Kepala Leher Aspek Biomolekuler
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga di Surabaya
pada Hari Kamis, Tanggal 22 Juni 2023

**SEL PUNCA KANKER:
IMPLIKASI TERAPI DAN TARGET BARU
DALAM TERAPI KARSINOMA NASOFARING**



Pidato

Disampaikan pada Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam Bidang Ilmu Onkologi Bedah Kepala Leher Aspek Biomolekuler
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
di Surabaya pada Hari Kamis, Tanggal 22 Juni 2023

Oleh

MUHTARUM YUSUF

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Selamat pagi dan salam sejahtera bagi kita semua,

Yang terhormat,

Ketua dan Anggota Majelis Wali Amanat Universitas Airlangga
Rektor Universitas Airlangga

Ketua dan Anggota Senat Akademik Universitas Airlangga

Para Wakil Rektor Universitas Airlangga

Sekretaris Universitas Airlangga

Para Dekan dan Wakil Dekan Fakultas di lingkungan Universitas
Airlangga

Para Direktur dan Wakil Direktur Sekolah di lingkungan
Universitas Airlangga

Para Direktur Direktorat di lingkungan Universitas Airlangga

Para Ketua dan Sekretaris badan/lembaga/pusat di lingkungan
Universitas Airlangga

Direktur dan Para Wakil Direktur Rumah Sakit Dr. Soetomo

Kolega, Rekan, Keluarga, Undangan dan para hadirin yang saya
hormati

Pada kesempatan yang berbahagia ini marilah kita bersama sama memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah swt, atas berkah dan rahmatNya kita bisa menghadiri acara **Sidang Universitas Dalam Rangka Pengukuhan Guru Besar** dalam keadaan sehat wal afiyat. Sholawat serta salam kita haturkan kepada junjungan kita nabi besar Muhamad SAW, yang safaatnya selalu kita tunggu di hari akhir nanti, amin yarobbal alaamin.

Pada kesempatan ini perkenankan saya menyampaikan pidato pengukuhan sesuai dengan bidang ilmu yang saya tekuni yaitu Bidang Ilmu Onkologi Bedah Kepala Leher Dalam Aspek

Biomolekuler dengan judul: SEL PUNCA KANKER: IMPLIKASI TERAPI DAN TARGET BARU DALAM TERAPI KARSINOMA NASOFARING.

Hadirin yang saya muliakan,

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah tumor ganas jenis karsinoma yang berasal dari elemen epitelial maupun kriptikelenjar limfoid yang berada di mukosa nasofaring. Di Indonesia KNF adalah jenis keganasan nomor empat setelah kanker cervik, payudara dan kulit, sedangkan di daerah kepala dan leher yang paling sering ditemukan. Insiden tertinggi ditemukan di Guangdong China selatan sebesar 20-30/100.000/tahun, di Indonesia 6,2/100.000/tahun, di negara barat 1/100.000/ tahun. Data kunjungan penderita di RSUD Dr. Soetomo Surabaya (2010-2012) menunjukkan 61,1% dari keganasan kepala dan leher adalah KNF.

Terapi standar untuk KNF adalah radiasi dengan atau tanpa kombinasi kemoterapi. Perkembangan teknologi radioterapi dan kemoterapi meningkatkan angka kesembuhan dan harapan hidup penderita KNF. Pada stadium dini angka kesembuhan lebih dari 90%, akan tetapi pada stadium lanjut *5 years survival rate* hanya 50-60%, sayangnya 80-90% penderita datang berobat pada stadium lanjut. Pasca terapi paripurna kekambuhan dan metastasis masih sering ditemukan dan menjadi penyebab utama kematian. Angka kekambuhan tumor primer 12 %, tumor kolid 22% dan metastasis jauh 5,7%. Salah satu penyebabnya adalah terdapat sel kanker yang resisten terhadap terapi standar. Berdasarkan data di atas sangat penting untuk mengembangkan strategi terapi baru yang efektif untuk mengeradikasi sel kanker yang resisten terhadap terapi.

Berbagai hasil penelitian yang telah ada mengungkapkan keberadaan sel punca kanker yang dinilai menjadi alasan

terjadinya kekambuhan, metastasis dan resistensi terhadap terapi. Berdasarkan fakta tersebut di atas maka satu-satunya solusi untuk mengatasi masalah kekambuhan, metastasis dan resistensi terhadap terapi adalah eradikasi sel punca kanker. Pemahaman terhadap karakteristik sel punca kanker membuka lahan baru penelitian dasar dan klinis untuk pengembangan terapi kanker.

Sel Punca Kanker

Sel punca kanker adalah sejumlah kecil sel kanker (<1%) yang memiliki karakteristik seperti sel punca normal, yaitu mampu memperbanyak diri sendiri (*self-renewal*), belum berdiferensiasi (*undifferentiated*) dan dapat berdiferensiasi menjadi lebih satu jenis sel (*multipoten/pluripoten*). Mampu memperbanyak diri sendiri (*self-renewal*) artinya sel punca dapat melakukan replikasi menghasilkan sel yang telah berdeferensiasi dan sel dengan sifat yang sama dengan induknya. Populasi sel punca dalam tubuh terjaga dengan kemampuannya memperbanyak diri sendiri. Kemampuan ini dapat dilakukan berulang kali, bahkan diduga tak terbatas dan dipertahankan dalam jangka waktu yang relatif lama.

Belum berdiferensiasi (*undifferentiated*) artinya sel punca merupakan sel yang belum memiliki bentuk dan fungsi spesifik layaknya sel yang lainnya pada organ tubuh, dapat berdiferensiasi menjadi lebih dari satu jenis sel. Karakteristik ini dimaksudkan untuk menjaga kontinuitas regenerasi populasi sel yang menyusun jaringan dan organ tubuh. Hal ini dapat dilakukan dengan kemampuan sel punca untuk berdiferensiasi menjadi sel tubuh yang dibutuhkan. Sel punca mempunyai kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi lebih dari satu jenis sel tubuh. Sifat sel punca demikian ini disebut pluripoten atau multipoten. Karakteristik sel punca tersebut di atas apabila dimiliki oleh sel punca kanker akan sangat membahayakan, sel kanker tumbuh

dan berkembang tak terkendali, kontinuitas regenerasi populasi sel terjaga, resisten terhadap terapi dan sel kanker tidak akan mati.

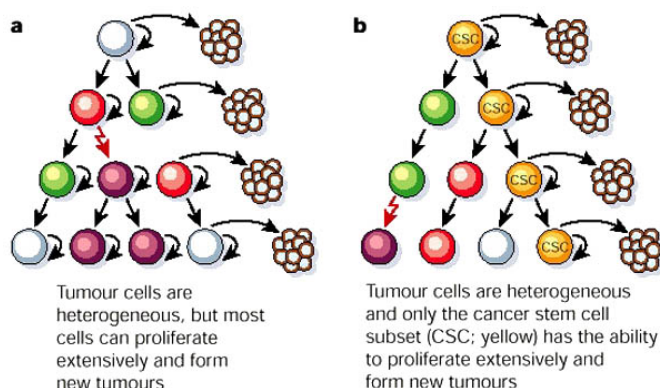
Hadirin yang saya muliakan,

Karsinogenesis

Terdapat dua model terbentuknya kanker (*carsinogenesis*), yaitu model klonal atau stokastik (*clonal/stochastic model*) dan model *hierarchical*. Berdasarkan teori konvensional model klonal, kanker terbentuk melalui akumulasi perubahan genetik sel dan seleksi klon secara bertahap. Berdasarkan pengertian ini, setiap sel kanker dianggap memiliki potensi yang sama untuk melakukan metastasis dan menyebabkan terjadinya tumor bila disuntikkan pada hewan percobaan. Sejalan dengan pengertian tersebut, obat kanker yang telah ada selama ini dirancang untuk membunuh sel kanker sebanyak mungkin. Tujuan obat anti kanker nampaknya tercapai, namun pasien yang dianggap berhasil seringkali mengalami kanker yang sama di kemudian hari dalam hidupnya. Fakta ini memunculkan pertanyaan, apakah sel kanker yang dijadikan target obat anti kanker selama ini sudah tepat?.

Kesimpulan yang didapat dari sejumlah penelitian terbaru mengungkapkan bahwa hanya sebagian kecil dari total populasi sel kanker yang ternyata memiliki potensi membentuk tumor (*tumorigenik*). Sel kanker dengan potensi tumorigenik inilah yang seringkali disebut sel punca kanker (*cancer stem cell*). Terungkapnya keberadaan sel punca kanker menciptakan sudut pandang yang berbeda dari yang telah ada selama ini, bahwa populasi sel kanker tidak lagi dipandang sebagai populasi yang homogen dengan potensi yang sama dan merata, melainkan layaknya sel normal yang memiliki hirarki (*hierarchy model*) dengan tingkat diferensiasi yang berbeda satu dengan yang lainnya. Sel punca kanker berada pada puncak hirarki, oleh karena itu dianggap bertanggung jawab

terhadap kekambuhan, metastasis dan resistensi terhadap terapi (Gambar 1b).



Gambar 1. Dua model pembentukan tumor. (a) Model stochastic, setiap sel mempunyai potensi self-renewal dan membentuk tumor. (b) Model hierarki, hanya minoritas sel yaitu sel punca kanker yang dapat membentuk tumor.

Isolasi dan Karakterisasi Sel Punca Kanker

Mendefinisikan karakteristik unik dari sel punca KNF menjadi prioritas utama untuk mengembangkan strategi terapi efektif terhadap KNF. Sel punca kanker adalah sekelompok kecil dari total populasi sel kanker, oleh karena itu untuk memperoleh populasi murni sel punca kanker, hanya bisa didapatkan melalui sejumlah tahapan disagregasi dan isolasi berdasarkan karakteristik yang membedakannya dengan sel kanker lain. Sel punca kanker secara morfologi sama dengan sel punca normal. Berdasarkan karakteristik sel punca kanker terdapat beberapa teknik untuk membedakannya, yaitu secara *in vitro* dan *in vivo*. Secara *in vitro*, misalnya melalui pembentukan *Sphere*, identifikasi molekul protein permukaan spesifik (*specific surface markers*), deteksi jalur signal

Sonic hedgehog (Shh) atau Bmi-1. Secara *in vivo* dengan serial xenotransplatasi pada model hewan, teknik ini merupakan golden standard untuk mendeteksi keberadaan sel punca kanker.

Secara morfologis, sel punca kanker tidak dapat dibedakan dengan sel kanker lain yang telah berdiferensiasi. Teknik pengenalan molekul protein permukaan spesifik yang biasa digunakan adalah dengan metode *flow cytometry*. Teknik ini merupakan metode isolasi sel punca kanker yang paling dapat diandalkan. Pada prosedur ini sel punca kanker berikatan dengan antibodi dari molekul protein permukaan yang dimilikinya, sehingga dapat dipisahkan dari sel lain yang tidak memiliki molekul protein permukaan yang sama. Pengenalan sel punca kanker didasarkan pada pengenalan molekul protein permukaan spesifik atau *cluster of differentiation* (CD) yang dimilikinya. Berdasarkan CD yang dimilikinya, sel punca kanker dapat diidentifikasi pada beberapa tumor solid, misalnya tumor payudara, usus, prostat dan tumor kepala leher. Pada KNF sudah dapat diidentifikasi CD44+ dan CD133+.

Karakterisasi sel punca kanker harus diuji secara ilmiah untuk membuktikan potensi yang dimilikinya, hal ini dikerjakan setelah dilakukan isolasi. Pembuktian potensi tumorigeniknya, populasi sel yang diduga mengandung sel punca kanker ditransplantasikan pada hewan coba tikus. Potensi tumorigenik terbukti, apabila populasi sel tersebut mampu menyebabkan terbentuknya tumor pada tikus tersebut. Pembuktian potensi *self-renewal*, dilakukan dengan cara transplantasi berseri dan kulturisasi *in vitro* populasi sel yang diduga mengandung sel punca kanker. Potensi *self-renewal* terbukti, apabila populasi tersebut dapat menyebabkan terbentuknya tumor pada tikus secara berkelanjutan dan membentuk sphere setelah berulang kali dilakukan subkulturisasi.

Hadirin yang saya muliakan,

Sel Punca Karsinoma Nasofaring

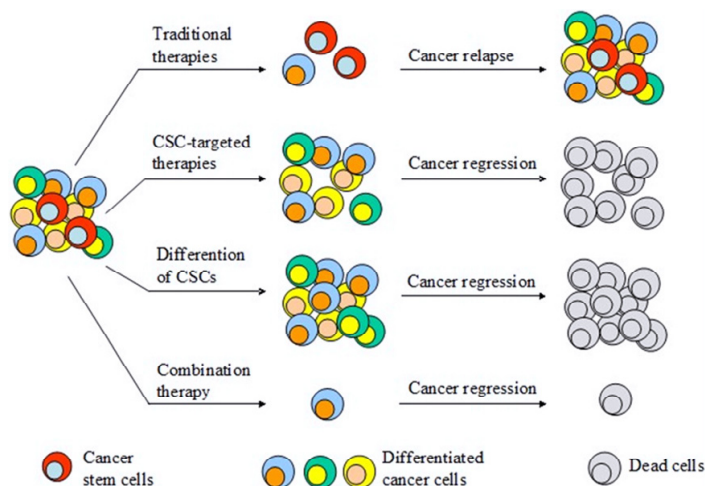
Penelitian terbaru telah berhasil mengidentifikasi keberadaan sel punca KNF berdasarkan molekul protein permukaan spesifik CD44+ dan kemudian dilakukan karakterisasi terhadap potensi yang dimilikinya. Penelitian pada *human nasopharyngeal carcinoma cell line* secara *in vitro*, menunjukkan bahwa potensi dalam membentuk koloni CD44+ lebih tinggi dari pada CD44-, di samping itu CD44+ dapat berdiferensiasi menjadi CD44-tetapi CD44- tidak dapat berdiferensiasi menjadi CD44+. Fakta ini menunjukkan bahwa CD44+ dapat melakukan pembelahan asimetris dan berdiferensiasi menjadi fenotif yang heterogen dengan potensi tumorigenik yang rendah seperti CD44- dalam membentuk massa tumor.

Molekul CD44 adalah suatu protein membran berperan sebagai reseptor utama *ligan hyaluronan* atau *hyaluronic acid* (HA). Pada sel punca normal CD44 terlibat dalam diferensiasi, migrasi dan homing. Pada sel punca kanker, CD44 berperan sebagai surface marker, metastasis, *self-renewal*, resistensi obat dan resisten terhadap apoptosis. Ekspresi CD44 yang tinggi ditemukan pada hampir semua sel punca kanker tumor solid, yaitu KNF, kanker kolon, pankreas, ovarium, prostat, payudara, kepala dan leher. Pada proses metastasis, CD44 mempunyai peranan penting dalam kemampuan motilitas sel punca kanker. Terdapat dua mekanisme yang terkait dengan kemampuan metastasis yang tinggi dari sel punca kanker. Pertama, sel punca kanker yang mengekspresikan CD44 memudahkan melekat dan migrasi transedotelial ke dalam pembuluh darah, ini merupakan tahap awal untuk migrasi ke jaringan. Ke dua, mekanisme yang terkait dengan *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) dari sel punca kanker, yaitu suatu proses perubahan sel dari fenotip epitelial ke

fibroblas. Proses ini penting selain untuk penyembuhan luka juga untuk proses metastasis tumor. Penelitian *in vitro* membuktikan mekanisme efek radioterapi pada sel punca KNF yang resisten melalui peningkatan ekspresi Shh, yang memicu peningkatan ekspresi protein Bmi-1.

Implikasi Terapi

Penemuan sel punca kanker dianggap dapat menjadi jawaban dari beberapa misteri yang selama ini belum terpecahkan. Salah satu masalah yang mungkin dapat dijelaskan melalui penemuan ini adalah insidens kekambuhan penyakit kanker pada penderita yang telah menjalani terapi. Radioterapi hanya mendeteksi dan membunuh sel kanker yang telah berdiferensiasi, sementara sel punca kanker tetap ada dan hidup terus pasca terapi. Sel punca kanker inilah yang nantinya akan melakukan proliferasi, serta menghasilkan sel kanker baru dan menimbulkan kekambuhan.



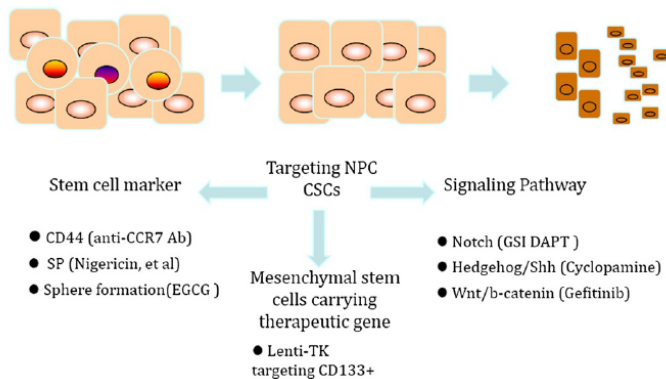
Gambar 2. Implikasi terapi konvensional dan terapi target spesifik langsung pada sel punca kanker.

Berdasarkan teori ini banyak peneliti dan praktisi medis berpendapat bahwa sel punca kanker inilah yang seharusnya menjadi target terapi. Hal ini berarti keberhasilan membunuh sel punca kanker maka akan mencegah terjadinya kekambuhan, metastasis dan resistensi terapi. Hasil terapi akan maksimal bila dilakukan kombinasi antara terapi konvensional dan terapi target spesifik langsung pada sel punca kanker (Gambar 2).

Hadirin yang saya muliakan,

Pendekatan Terapi dengan Target sel punca KNF

Beberapa penelitian yang sedang berkembang menunjukkan bahwa pendekatan terapi dengan target sel punca kanker merupakan strategi yang sangat menjanjikan. Berdasarkan karakteristik sel punca kanker banyak strategi dikembangkan dengan target spesifik sel punca KNF (Gambar 3).



Gambar 3. Pendekatan terapeutik potensial dengan target sel punca KNF.

Strategi dengan target penanda permukaan sel CD44, hambatan terhadap CCR7 dengan antibodi anti CCR7 merusak pembentukan koloni sel punca *in vitro*. Nigericin secara selektif

digunakan untuk sensitisasi sel punca KNF pada pemberian cisplatin secara *in vitro* ataupun *in vivo*, akibatnya menurunkan presentasi sel punca KNF. Strategi dengan target jalur pensinyalan menunjukkan, hambatan jalur Shh dengan cyclopamine menurunkan proliferasi epitelial KNF mengurangi apoptosis sel KNF.

Simpulan dan Rekomendasi

Agan terapi yang diusulkan dengan target khusus sel punca KNF sangat menjanjikan, karena lebih efektif dari pada terapi konvensional (radiasi, kemoterapi). Sayangnya bukti yang komprehensif masih sedikit, oleh karena itu perlu penelitian lebih lanjut terutama secara *in vivo* yang ketat sebelum digunakan untuk uji klinik. Tujuannya dengan semakin berkembangnya strategi terapi dengan target sel punca KNF, akan memperkuat efikasi terapi konvensional yang selama ini digunakan. Kedepannya terapi KNF bersifat personal terapi konvensional tetap diberikan, dan diperkuat dengan terapi target yang bervariasi berdasarkan karakteristik sel punca KNF yang dimilikinya. Harapannya penderita yang resisten terhadap terapi semakin menurun, angka kekambuhan bisa ditekan, sehingga angka harapan hidup semakin meningkat. Untuk mewujudkan harapan tersebut di atas perlu komitmen para peneliti di bidang onkologi aspek biomolekuler, pusat penelitian, penyandang dana dan rumah sakit tempat layanan penderita.

UCAPAN TERIMA KASIH

Hadirin yang saya hormati,

Sebelum saya mengakhiri pidato ini, izinkan saya mengucapkan puji syukur ke hadirat Allah Swt yang telah melimpahkan rahmat dan karuniaNya yang tak terhingga kepada

kami sekeluarga, sehingga saya dapat mencapai jenjang akademik tertinggi sebagai **Guru Besar**. Perjalanan panjang yang saya lalui tentunya berkat dukungan dari berbagai pihak, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Rektor Universitas Airlangga **Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., MT., Ak., CMA.**, para Wakil Rektor, **Prof. Dr. Muhammad Madyan, S.E., M.Si., M.Fin.**; **Prof. Dr. Bambang Sektiari Lukiswanto, DEA, DVM.**; **Prof. Dr. Ni Nyoman Tri Puspaningsih, M.Si.**; **Prof. Muhammad Miftahussurur, dr., M.Kes., Sp.PD-KGEH., Ph.D., FINASIM.**

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada Ketua Senat Akademik Universitas Airlangga **Prof. Djoko Santoso, dr., Ph.D., Sp.PD., K-GH., FINASIM**, dan Sekretaris Senat Akademik Universitas Airlangga **Prof. Dr. Mustain Mashud, M.Si.** Sekretaris Universitas Airlangga **Dr. Koko Srimulyo, Drs., M.Si.** Terima kasih juga saya sampaikan kepada tim **PAK** universitas dan fakultas yang telah mereview berkas saya, **Direktur Sumber Daya Manusia Universitas Airlangga, Dr. Endang Dewi Masithah Ir. MP, Dekan dan Para Wakil Dekan** fakultas kedokteran universitas Airlangga, **Direktur dan Para Wakil Direktur Rumah Sakit Dr. Soetomo, seluruh kolega dosen di prodi/departemen THTBKL dan Fakultas, para Guru saya** mulai jenjang SD, SMP, SMA, dan **Dosen** mulai jenjang S1, Spesialis dan S3. Teman-teman satu angkatan **SD/MI Jambu Tugu Trenggalek 1974, SMP Dharma Tugu Trenggalek 1977, SMAN Trenggalek 1981, FK Unair 1982, S3 Unair 2010 (kempaser)** dan **Tim Kerja saya dan Panitia acara pengukuhan ini.**

Pada kesempatan ini iijinkan saya mengucapkan terima kasih yang tiada batas kepada: orang tua saya bapak **Marchadis BA (alm)** dan ibu **Soeparti (alm)**, beliau berdua yang telah membekali

saya secara fisik, mental dan kasih sayang sehingga dapat mencapai pendidikan tertinggi seperti saat ini. Kepada mertua saya **bapak Moleyono (alm), ibu Sri Rahayu (alm)**, atas dukungan yang tanpa batas. Kepada isteri saya tercinta **Sri Margani Oetami** yang selalu dengan sabar mendampingi, menyemangati, mendorong dan memotivasi. Kepada anak-anak saya **dr. Choirina Windradi, Sp.PPD** dan **dr. Jeffi Wahyu Eko Putro, dr Aulia Mirza Isnaini** dan **dr Nuri Amini, Admyan Ikhsanu Zahro (alm)**. Kepada **Kakak, Adik** dan seluruh keluarga besar saya.

Akhirnya kepada seluruh undangan, saya mengucapkan banyak terima kasih sudah berkenan meluangkan waktu dan tenaga untuk hadir pada acara ini, harapan saya semoga pengorbanan bapak/ibu dicatat sebagai amal ibadah dan mendapat balasan pahala yang setimpal dari Allah swt. Amin 3x..yarobbal alamin..

Wassalamu'alalikum warahmatullahi wabarakatuh

DAFTAR PUSTAKA

- Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, Tan IB, Middeldorp JM. 2012. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia : epidemiology, incidence, signs and symptoms at pesentation. *Chin J cancer*, April, 31(4), pp 185-96.
- Chiang CL, Guo Q, Ng WT, Lin S, Ma TSW, Xu Z, et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Nasopharyngeal Cancer and Implication for TNM Staging by UICC: A Systematic Review of the Literature. *Front Oncol*. 2021;11:1–19.
- Dalerba P, Cho RW, Clarke MF. Cancer Stem Cells: Models and Concepts. *Annu Rev Med*. 2007;58:267–84.
- Dayem AA, Choi HY, Kim JH, and Cho SS. Role of oxidative stress instem, cancer, and cancer stem cells. *Cancer*. 2010, pp. 859-74.
- G C. The cancer stem cell concept in progression of head and neck cancer. *J Oncol*. 2009;2009: p. 9
- Gil J, Stembalska A, Pesn KA, Sasiadek MM. Cancer stem cells : the theory and perspectives in cancer therapy. *J App Genet*. 2008. 49(2), pp. 193-9.
- Han L, Shi S, Gong T, Zhang Z SX. Cancer stem cells: therapeutic implications and perspectives in cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*. 2013;3:65–75.
- Halim D, Murti H, Sandra F, Boediono A, Djuwantono T, Setiawan B. Stem cell dasar teori dan aplikasi klinis. 2010, Jakarta: Erlangga, hal. 1-136.
- Halim D, Djuwantono T, Achmad TH, Septian L, Faried A. Cancer stem cell : Target baru obat antikanker. *Indonesian journal of cancer*. 2010. 4(3), pp. 111-8.
- Monroe MM, Anderson EC, Clayburgh DR WM. Cancer Stem Cells inHead and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Oncol*. 2011; p.8.
- Pham P Van. Stem Cells and Cancer Stem Cells. *PV Pham, Breast Cancer Stem Cells Ther Resist*. 2015;5–25.
- Song Y, Wang Y, Tong C, Xi H, Zhao X, Wang Y, et al. A unified model of the hierarchical and stochastic theories of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2017;116:973–89.
- Su, J., Xu, X. H., Huang, Q., Lu, M. Q., Li, D. J., Xue, F., Yi, F., Ren, J. H., Wu, Y. P., 2011. Identification of cancer stem-like CD44+ cells

- in human nasopharyngeal carcinoma cell line. Archives of medical research. 2011, pp. 15-21.
- Wang J, Guo L-P, Chen L-Z, Zeng Y-X, Lu SH. Identification of Cancer Stem Cell-Like Side Population Cells in Human Nasopharyngeal Carcinoma Cell Line. Cancer Res. 2007;67:3716–24.
- Wei P, Niu M, Pan S, Zhou Y, Shuai C, Wang J, et al. Cancer stem-like cell: a novel target for nasopharyngeal carcinoma therapy. Stem Cell Res Ther. 2014;5:44.p. 23.
- Wicha M. Cancer Stem Cells : Current Perspectives , Future Directions. Oncol Times. 2015; Available from: https://med.umich.edu/wicha-lab/OtherDocs/BosBiomed_Supplement_2015%20Nov10.pdf. [Accessed Mei 23, 2023].
- Xu Y, Huang T, Fan L, Jin W, Chen X, Chen J. Patterns and Prognostic Value of Lymph Node Metastasis on Distant Metastasis and Survival in Nasopharyngeal Carcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Study, 2006–2015. Hindawi Journal of Oncology, 2019. p8
- Xu T, Tang J, Gu M, Liu L, Wei W, Yang H. Recurrent nasopharyngeal carcinoma : a clinical dilemma and chalnge. Current oncology. 2013., vol 20, number 5. Pp. 406- 419
- Yoon SK. The biology of cancer stem cells and its clinical implication in hepatocellular carcinoma. Gut and liver. 2012. 6(1), pp 29-40.
- Yusuf M, Kentjono WA. Mechanism of radiotherapy effect on resistance cancer stem cells of nasopharyngeal carsinoma based on protein profile p53(wild type), HSP70, BMI-1 and SHH. Disertasi 2013.

RIWAYAT HIDUP

A. Data Pribadi

Nama Lengkap : Prof. Dr. Muhtarum Yusuf, dr.,
Sp.T.H.T.B.K.L Subsp.Onk (K)

NIP : 196208311989031010

Tempat/Tanggal Lahir : Trenggalek/ 31-08-1962

Agama : Islam

Jenis Kelamin : Laki-laki

Satus Perkawinan : Kawin

Nama Istri : Sri Margani Oetami

Nama Anak : 1. dr. Choirina Windradi, Sp.PD
2. dr. Aulia Mirza Isnaini
3. Admyan Ikhsanu Zahro (Alm)
4. dr. Jeffi Wahyu Eko putro
(menantu)
5. dr. Nuri Amini (menantu)

Pekerjaan : 1. Ketua Departemen Ilmu Kesehatan
THT-KL Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga Tahun 2016-
sekarang
2. Staf pengajar Program Pendidikan
Dokter Spesialis 1 Program
Studi Ilmu Kesehatan THT-KL
Universitas Airlangga hingga saat
ini

Golongan/Pangkat : : Pembina Tk I (IV/D)

Jabatan Akademik : Kepala Departemen Ilmu Kesehatan
THT-KL
Kepala Divisi Faring-Laringologi

Perguruan Tinggi : Universitas Airlangga

Alamat : Jl. Mayjend. Prof. Dr. Moestopo 6-8
Surabaya

Telp./Faks. : Telp. 031-5501649 / Fax. 031-5010887

Alamat Rumah : Jl. Ketintang Wiyata I/10 Surabaya

Telp./Faks. : 08123210162

Alamat e-mail : muhtarumyusuf@yahoo.co.id

B. Riwayat Pendidikan

Pendidikan Dasar, Menengah dan Tinggi (S1-S3)

Tahun 1974 : Lulus SD Negeri Tegaren, Tugu, Trenggalek
Lulus Madrasah Ibtida'iah Jambu, Tugu, Trenggalek

Tahun 1977 : Lulus SMP Dharma Tugu Trenggalek

Tahun 1981 : Lulus SMA Negeri Trenggalek

Tahun 1982-1988 : S1 dan Profesi Program Studi Kedokteran Fakultas
Kedokteran Universitas Airlangga

Tahun 1997- 2001 : Sp-1 Program Studi Ilmu Penyakit Telinga Hidung dan
Tenggorok

Tahun 2009 : Konsultan Onkologi Bedah Kepala Leher

Tahun 2010-2013 : S3 Program Pendidikan Doktor Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga

C. Pendidikan Tambahan: Pelatihan/Lokakarya/ Simposium

Tahun 2003 : Head and Neck Surgery Cadaveric Dissection, Jakarta

Tahun 2005 : Training of Laser Surgery, Makassar

Tahun 2005 : Comprehensive Management in Maxillofacial Trauma
Jakarta

Tahun 2006-2008 : Head and Neck Onkology Training Consultant
(PP PERHATI-KL)

Tahun 2010 : Stem cells course, ITD Surabaya

Tahun 2010 : Training of Tutor Basic Surgical Skill, Makassar

D. Publikasi Karya Ilmiah Melalui Jurnal

Tahun 2023	1. Correlation between age, the clinical status of patients, operator characteristics, and surgical landmarks with the incidence of tracheotomy complications 2. N-Cadherin Expression with Metastasis of Neck Lymph Nodes in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma
Tahun 2022	1. Comparison of intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) level between pre-and post-surgery and its associated determinants in patients with microscopic otorhinolaryngology surgery 2. Conformity between modified Swallowing Outcome After Laryngectomy questionnaire and Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing in laryngeal carcinoma patients after total laryngectomy 3. Correlation of S100B level and postoperative cognitive dysfunction (POCD) events among patients with ear, nose and throat (ENT) surgeries with controlled hypotension
Tahun 2021	1. Correlation between CD44+ cancer stem cell expression and histopathological types of nasopharyngeal carcinoma 2. Rare presentation of subclinical hypothyroidism from a lingual thyroid
Tahun 2020	1. Correlation between P53 and KI67 with aggressiveness factor in recurrent respiratory papillomatosis 2. Increasing neoadjuvant chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma patients 3. Risk factors of pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy 4. Risk factors recurrent respiratory papilloma (RRP) on juvenile and adult type in tertiary hospital, indonesia 5. Side effects of drugs in patients with nasopharyngeal carcinoma receiving neoadjuvant chemotherapy 6. The increase level of muscle adductor in idiopathic vocal cord adductor paralysis post biofeedback vocal therapy

	7. The profile of laryngopharyngeal reflux patients at Dr. Soetomo teaching hospital, Surabaya Indonesia
	8. Relationship between gradation density of biofilm bacteria with tonsillar hypertrophy on patients with chronic tonsillitis
	9. The analysis of antibody serum titer of Iga anti-viral capsid antigens and anti-epstein-Barr nuclear antigens in nasopharyngeal carcinoma patients
	10. The correlation between the vascular endothelial growth factor expressions and cervical lymphnodes on nasopharyngeal carcinoma
	11. Laryngomalacia: diagnosis and management at Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Department Dr. Soetomo Hospital, Surabaya
	12. The correlation between IL-10 expression and histopathological type in nasopharynx carcinoma patients
	13. Pattern of Perioperative Antibiotic Use in Otorhino laryngology-Head and Neck Surgery at Third Referral Hospital In Surabaya
Tahun 2019	1. Correlation Between β-Catenin Expression and Staging in Nasopharyngeal Carcinoma Patients 2. Matrix Metalloproteinase-9 Expression and Status of Cervical Lymph Nodes in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma 3. Primary laryngeal tuberculosis
Tahun 2018	1. Association of Protein Expression p53 Mutants with Regional Lymph Gland Status on type III Carcinoma Nasofaring Patients

E. Penulisan buku

Tahun 2019	Panduan Praktik Klinik "NODUL TIROID"
Tahun 2020	1. Karsinoma Nasofaring Rekuren – Faktor Risiko dan Mekanisme 2. Panduan Prosedur Tindakan Trakeotomi
Tahun 2020	Modul Utama " NEOPLASMA HIDUNG DAN SINUS PARANASAL"
Tahun 2021	Panduan Praktek Klinik Karsinoma Laring

F. Pembicara/Seminar/Kuliah Tamu 5 Tahun Terakhir

Tahun 2020	1.	3rd IndoRhino 2020: Resident Scientific Meeting
Tahun 2021	1.	3rd IndoRhino 2020: Resident Scientific Meeting
	2.	6th ORL- Head & Neck Oncology Conference in Conjunction With The 2nd Global Health and Innovation Conference Interdisciplinary Management to Improve Outcomes of Head and Neck Cancer
	3.	Seminar Online Pengabdian Masyarakat: Pelatihan Deteksi Dini Gangguan Pendengaran
	4.	Seminar Online Pengabdian Masyarakat: Penanganan Gangguan Pendengaran
	5.	Seminar Pendidikan SLB B: Mengantar Anak Didik Sukses di Masa Depan
	6.	PKB XVIII THT-KL: Referral Management and Policy on ORL-HNS Disorders
	7.	Workshop PKB XIX THT-KL " New Paradigm And Applied Management of Oncologic ORL-HNS"
	8.	Kongres Nasional XVIII Perhati-KL
	9.	19th ASEAN ORL-HNS Congress in Conjunction with 11th Indonesian ORL-HNS Scientific Meeting
	10.	Kuliah Pakar PPDS IK THT-KL FK UNS: Nodul Tiroid
	11.	12th Annual Otology Scientific Meeting 2021
	12.	Joglosemar ENT Week VII Symposium Geriatric Problem and Maxillofacial Trauma: 14 th Semarang FESS Course

G. Penelitian 5 Tahun Terakhir

Tahun 2023	1.	N-Cadherin Expression with Metastasis of Neck Lymph Nodes in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma Correlation Between B Cell-Specific Moloney Murine Leukemia Virus Integration Site 1 Expression Changes And Post-Chemoradiotherapy Recurrence In Recent Nasopharyngeal Carcinoma Patients
	2.	Correlation between age, the clinical status of patients, operator characteristics, and surgical landmarks with the incidence of tracheotomy complications
	3.	Correlation between age, the clinical status of patients, operator characteristics, and surgical landmarks with the incidence of tracheotomy complications

	- Correlation Between Latent Membrane Protein 1 And Vascular Endothelial Growth Factor In Nasopharyngeal Carcinoma - Pre-treatment quality of life of nasopharyngeal carcinoma patients using EORTC QLQ-H & N35: a cross-sectional study - Review of Chemotherapy Outcome in Non-Hodgkin's Lymphoma of the Head and Neck at Dr. Soetomo General Hospital Surabaya - Hubungan Antara Ekspresi CD44 Sel Punca Kanker Dengan Kekambuhan Karsinoma Laring Pasca Laringektomi Total - Hubungan antara ekspresi PDL-1 dengan kekambuhan karsinoma laring - Pengaruh Durasi Hemodialisis Terhadap Nilai Ambang Dengar Pada Penyakit Ginjal Kronik Anak
Tahun 2022	- Comparison of intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) level between pre-and post-surgery and its associated determinants in patients with microscopic otorhinolaryngology surgery - Conformity between modified Swallowing Outcome After Laryngectomy questionnaire and Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing in laryngeal carcinoma patients after total laryngectomy - Correlation of S100B level and postoperative cognitive dysfunction (POCD) events among patients with ear, nose and throat (ENT) surgeries with controlled hypotension
Tahun 2021	- Correlation between CD44+ cancer stem cell expression and histopathological types of nasopharyngeal carcinoma - Rare presentation of subclinical hypothyroidism from a lingual thyroid
Tahun 2020	- Correlation between P53 and KI67 with aggressiveness factor in recurrent respiratory papillomatosis - Increasing neoadjuvant chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma patients - Risk factors of pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy - Risk factors recurrent respiratory papilloma (RRP) on juvenile and adult type in tertiary hospital, indonesia - Side effects of drugs in patients with nasopharyngeal carcinoma receiving neoadjuvant chemotherapy

	6.	The increase level of muscle adductor in idiopathic vocal cord adductor paralysis post biofeedback vocal therapy
	7.	The profile of laryngopharyngeal reflux patients at Dr. Soetomo teaching hospital, Surabaya Indonesia
	8.	Relationship between gradation density of biofilm bacteria with tonsillar hypertrophy on patients with chronic tonsillitis
	9.	The analysis of antibody serum titer of Iga anti-viral capsid antigens and anti-epstein-Barr nuclear antigens in nasopharyngeal carcinoma patients
	10.	The correlation between the vascular endothelial growth factor expressions and cervical lymphnodes on nasopharyngeal carcinoma
	11.	Laryngomalacia: diagnosis and management at Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Department Dr. Soetomo Hospital, Surabaya
	12.	The correlation between IL-10 expression and histopathological type in nasopharynx carcinoma patients
	13.	Pattern of Perioperative Antibiotic Use in Otorhino laryngology-Head and Neck Surgery at Third Referral Hospital In Surabaya
Tahun 2019	1.	Correlation Between β -Catenin Expression and Staging in Nasopharyngeal Carcinoma Patients
	2.	Matrix Metalloproteinase-9 Expression and Status of Cervical Lymph Nodes in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma
	3.	Primary laryngeal tuberculosis
Tahun 2018	1.	Association of Protein Expression p53 Mutants with Regional Lymph Gland Status on type III Carcinoma Nasofaring Patients