

KARYA AKHIR

**KOMPARASI *DEDIFFERENTIATED FAT CELLS* YANG
BERASAL DARI REGIO ABDOMINAL DAN FEMORAL
SUBKUTAN SEBAGAI SUMBER POTENSIAL
*CARDIOMYOCYTE-LIKE CELLS***



Oleh:

**Eka Prasetya Budi Mulia, dr.
NIM 011728136302**

Pembimbing :

**Budi Baktijasa Dharmadjati, dr., Sp.JP(K) FIHA
Iswanto Pratanu, dr., Sp.JP(K) FIHA**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DEPARTEMEN KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA
2022**

**KOMPARASI *DEDIFFERENTIATED FAT CELLS* YANG
BERASAL DARI REGIO ABDOMINAL DAN FEMORAL
SUBKUTAN SEBAGAI SUMBER POTENSIAL
*CARDIOMYOCYTE-LIKE CELLS***

KARYA AKHIR

**Untuk Mendapatkan Keterangan Keahlian pada
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1
Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga**

**Peneliti:
Eka Prasetya Budi Mulia, dr.
NIM 011728136302**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DEPARTEMEN KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**KOMPARASI *DEDIFFERENTIATED FAT CELLS* YANG BERASAL
DARI REGIO ABDOMINAL DAN FEMORAL SUBKUTAN SEBAGAI
SUMBER POTENSIAL *CARDIOMYOCYTE-LIKE CELLS***

Eka Prasetya Budi Mulia, dr

NIM 011728136302

Karya akhir ini telah disetujui untuk diajukan pada tanggal: 2 Juni 2022

oleh :

Pembimbing

Budi Baktijasa Dharmadjati, dr., Sp.JP(K) FIHA



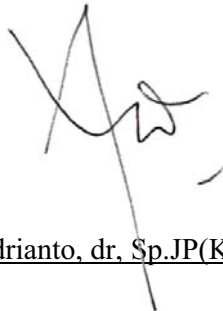
Iswanto Pratanu, dr., Sp.JP(K) FIHA



Mengetahui,

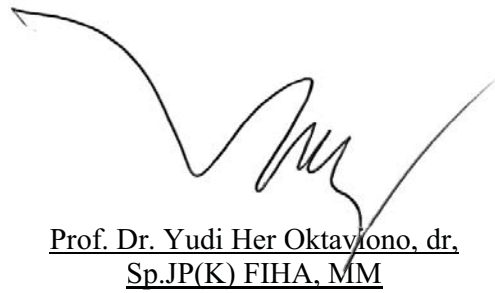
**Koordinator Program Studi
Ilmu Penyakit Jantung
dan Pembuluh Darah**

Dr. Andrianto, dr, Sp.JP(K) FIHA



**Ketua Departemen
Kardiologi dan Kedokteran Vaskular**

Prof. Dr. Yudi Her Oktaviono, dr,
Sp.JP(K) FIHA, MM



LEMBAR PERNYATAAN
ORISINALITAS HASIL PENELITIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Eka Prasetya Budi Mulia, dr

NIM : 011728136302

Judul Penelitian : **Komparasi *Dedifferentiated Fat Cells* yang Berasal dari Regio Abdominal dan Femoral Subkutan sebagai Sumber Potensial *Cardiomyocyte-like Cells*.**

Dengan ini menyatakan bahwa karya akhir ini adalah hasil karya saya sendiri dan benar keasliannya serta berasal dari data asli dan bukan hasil rekayasa. Apabila di kemudian hari penelitian ini mengandung plagiasi atau penjiplakan atau hasil karya orang lain, maka saya bersedia bertanggung jawab. Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tidak dipaksakan

Surabaya, 2 Juni 2022

Yang membuat pernyataan,



Eka Prasetya Budi Mulia, dr

NIM. 011728136302

PERNYATAAN PERSETUJUAN

PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Airlangga Surabaya, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Eka Prasetya Budi Mulia, dr
NIM : 011728136302
Program Studi : Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Departemen : Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas : Kedokteran Universitas Airlangga
Jenis : Karya Akhir

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga Surabaya Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non – Exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

“Komparasi *Dedifferentiated Fat Cells* yang Berasal dari Regio Abdominal dan Femoral Subkutan sebagai Sumber Potensial *Cardiomyocyte-like Cells*”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non eksklusif ini, Universitas Airlangga Surabaya berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 2 Juni 2022

Yang membuat pernyataan,

Eka Prasetya Budi Mulia, dr

NIM 011728136302

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah SWT, karena hanya atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan laporan penelitian ini. Bimbingan dan dorongan dari berbagai pihak selalu menjadikan semangat kami selama persiapan hingga penyelesaian laporan penelitian ini. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menghaturkan ucapan terima kasih yang sedalam-dalamnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. dr. Budi Baktijasa Dharmadjadi, Sp.JP(K), FIHA sebagai pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, arahan, penelitian sebelumnya, dan membuka pola pikir penulis sebagai sumber dan ide dalam penyusunan laporan penelitian ini, serta dr. Iswanto Pratanu, dr., Sp.JP(K), FIHA sebagai pembimbing II yang telah memberikan banyak koreksi dan usulan dalam penyusunan laporan penelitian ini.
2. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT, Ak., CMA selaku rektor Universitas Airlangga; Prof. Dr. dr. Soetojo, Sp.U(K) dan Prof. Dr. dr. Budi Santoso, Sp.OG(K) selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga; dr.H. Harsono dan Dr. dr. Djoni Wahyuhadi, Sp.BS(K) selaku direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas kesempatan belajar yang diberikan.
3. dr. Muhammad Aminuddin, Sp.JP(K) dan dr. Agus Subagjo, Sp.JP(K) selaku Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular saat kami menempuh pendidikan dan Prof. Dr. Yudi Her Oktaviono, dr. Sp.JP(K), MM selaku Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular saat ini atas kesempatan belajar yang diberikan.

4. Dr. Andrianto, dr. Sp.JP(K) selaku Koordinator Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas kesempatan menempuh pendidikan dan bimbingan serta bantuan selama pendidikan.
5. dr. Aldhi Pradana, Sp.JP(K) selaku koordinator penelitian pada Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas segala bimbingan dan bantuan selama melakukan penelitian.
6. Seluruh staf pengajar Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD dr. Soetomo : Prof. Dr. R.M. Yogiarto, Sp.JP(K), Prof. Dr. dr. Djoko Soemantri, Sp.JP(K), Prof. Dr. dr. Budi Susetyo Pikir, Sp.JP(K), Prof. Dr. dr. Rochmad Romdhoni, Sp.JP(K), dr. RP. Soeharsohadi, Sp.JP(K), dr. Iswanto Pratanu, Sp.JP(K), dr. Esti Hindariati, Sp.JP(K), dr. Budi Baktijasa, Sp.JP(K), Dr. dr. I Gde Rurus Suryawan, Sp.JP(K), dr. Bambang Herwanto, Sp.JP(K), Dr. dr. Achmad Lefi, Sp.JP(K), Prof. Dr. dr. Yudi Her Oktaviono, Sp.JP(K), Dr. dr. J. Nugroho Eko P., Sp.JP(K), Dr. dr. Andrianto, Sp.JP(K), dr. Moh. Budiarto, Sp.JP(K), dr. M. Yusuf A, Sp.JP(K), Ph.D, Dr. dr. Meity Ardiana, Sp.JP(K), dr. Rosi Amrilla Fagi, Sp.JP(K), dr. Rerdin Julario, Sp.JP(K), dr. Aldhi Pradana, Sp.JP(K), dr. Nia Dyah Rahmianti, Sp.JP, dr. Ratih Rachmanyati Pasah, Sp.JP, dr. Alisia Yuana Putri, Sp.JP, dr. Nadya Lutfah, Sp.JP, dr. Anudya Kartika Ratri, Sp.JP, dr. Rendra Mahardhika Putra, Sp.JP, dr. Suryo Ardi Hutomo, Sp.JP, dr. Dian Paramita K, Sp.JP, dr. Christian Pramudita B, Sp.JP, dr. Hendri Susilo, Sp.JP, dr. M. Rafdi Amadis, Sp.JP, dr. Irma Maghfirah, Sp.JP atas segala bimbingan, bantuan dan semangat yang diberikan selama pendidikan.

7. Dr. Purwati, dr., Sp.PD, FINASIM, selaku kepala Pusat Penelitian dan Pengembangan Stem Cell Universitas Airlangga Surabaya beserta jajaran staf dan teknisnya (Deya Karsari, drh., M.Si., dkk.) yang telah memberikan saya kesempatan dan dukungan untuk melakukan penelitian di tempat tersebut.
8. Ketua Departemen dan Seluruh Staf Pengajar Divisi Kardiologi Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD dr. Soetomo : Prof. Dr. dr. Teddy Ontoseno, Sp.JP, Sp.A(K), Dr. dr. Mahrus A. Rahman, Sp.A(K), Dr. dr. I Ketut Alit Utamayasa, Sp.A(K), dan dr. Taufiq Hidayat, Sp.A(K) yang telah banyak membimbing penulis selama masa pendidikan di Divisi Kardiologi Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak.
9. Ketua Departemen/SMF Ilmu Penyakit Dalam, Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi, Anestesiologi dan Reanimasi dan staf pengajar atas kesempatan belajar serta bimbingan selama pendidikan.
10. Kepala ruangan rawat inap PPJT, IGD, IGD PPJT, Poliklinik Jantung Rawat Jalan dan Poliklinik PPJT, CVCU, IDIK (*Cath Lab*), dan Ekokardiografi beserta seluruh staf paramedik RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
11. Seluruh karyawan Departemen/SMF Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah (Mbak Jeki, Mbak Fita, Mbak Anna, Mbak Lina, Mbak Agustin, Pak Doni, Pak Tomo, Pak Rin, dan Pak Bambang (alm.)) atas segala bantuan, kerja sama, dan motivasi selama pendidikan.
12. Seluruh pasien yang telah kami rawat atas ketulusan dan kerjasamanya, sekaligus menjadi guru bagi kami selama pendidikan.

13. Rekan seangkatan penulis: Kresna Nugraha Putra, dr., Louisa Fadjri Kusuma Wardhani, dr., Yoga Alfian Noor, dr., Ivana Purnama Dewi, dr., Denny Suwanto, dr., Ardianto Nandhiwardana, dr., IGN Iswan Rahmadi Ranuh, dr., Alamanco Kardinov Kamardikan, dr. atas kerjasama, dukungan, motivasi dan semangat selama pendidikan.
14. Rekan satu tim penelitian: dr. Oryza Sativa, Sp.JP, dr. Kandita Arjani, Sp.JP, dr. M. Rifqi Djamal Hasan, Sp.JP, dr. Rizal Muhammad, dr. Bagus Fitriadi Kurnia P., dan dr. M. Firdani Ramadhan,
15. Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes, dr. Muhammad Aditya, M.Epid, dr. Dita Aulia Rachmi atas bantuan dan bimbingan dalam analisis statistik.
16. Seluruh rekan PPDS-1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas segala kerjasama, bantuan dan semangat selama pendidikan.
17. Orang tua penulis: ayah saya Sumarjiman dan ibu saya Siti Zairina, serta adik saya Armansyah Vendy Pradana yang senantiasa mendoakan, memberi dukungan dan semangat selama masa pendidikan.
18. Seluruh keluarga besar dan semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu yang turut berkontribusi terhadap karya akhir ini.

Semoga amal baik yang telah diberikan mendapat balasan yang setimpal serta mendapatkan berkah dan rahmat Allah SWT.

Surabaya, 2 Juni 2022

Eka Prasetya Budi Mulia, dr.
NIM. 011728136302

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan segala rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan karya akhir dengan judul “**Komparasi *Dedifferentiated Fat Cells* yang Berasal dari Regio Abdominal dan Femoral Subkutan sebagai Sumber Potensial *Cardiomyocyte-like Cells***” guna memenuhi sebagian persyaratan untuk memperoleh keterangan keahlian di bidang Kardiologi dan Kedokteran Vaskular pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya.

Sebuah kesempurnaan tentunya sulit ditemukan. Mengingat keterbatasan pengetahuan, pengalaman, dan kemampuan penulisan, laporan penelitian karya akhir ini tidak luput dari kekurangan, namun penulis berharap semoga laporan penelitian karya akhir ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya serta bagi semua pihak yang berkenan memanfaatkannya. Penulis mengharapkan kritik dan saran yang dapat memotivasi menuju kearah perbaikan.

Dalam proses penyusunan laporan penelitian karya akhir ini, penulis menemui berbagai hambatan, namun berkat dukungan dan kerjasama dari berbagai pihak, akhirnya laporan penelitian karya akhir ini dapat diselesaikan dengan baik, oleh karena itu penulis mengucapkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada pihak-pihak yang telah membantu dan berkontribusi dalam penulisan laporan penelitian ini.

Semoga amal ibadah, dorongan serta do’a yang diberikan kepada penulis dengan tulus dan ikhlas mendapatkan rahmat dan karunia dari Allah SWT, aamiin.

Surabaya, 2 Juni 2022

Eka Prasetya Budi Mulia, dr.
NIM. 011728136302

ABSTRAK

Komparasi Dedifferentiated Fat Cells yang Berasal dari Regio Abdominal dan Femoral Subkutan sebagai Sumber Potensial *Cardiomyocyte-like Cells*

Eka Prasetya Budi Mulia, Budi Baktijasa Dharmadjati, Iswanto Pratanu

Latar Belakang: Kedokteran regeneratif berbasis transplantasi sel punca muncul sebagai strategi yang menjanjikan untuk dapat meregenerasi miokardium iskemik. Perkembangan teknik kultur jaringan adiposa termasuk *insert culture* memungkinkan diperolehnya sel punca dengan prosentase yang lebih tinggi dibandingkan *adipose derived mesenchymal stem cells* (AMSC) yang dikenal sebagai *dedifferentiated fat cells* (DFAT). DFAT memiliki potensi untuk berdiferensiasi menjadi kardiomiosit. Studi sebelumnya telah membandingkan beberapa regio/lokasi *harvest* (pengambilan) lemak terhadap karakteristik dan potensi AMSC namun dengan hasil yang masih kontradiksi satu sama lain mengenai lokasi terbaik untuk pengambilan jaringan lemak. Selain itu, belum terdapat studi yang secara spesifik membandingkan kuantitas atau karakteristik DFAT serta potensi diferensiasi kardiomiogenik dari berbagai regio pengambilan lemak, khususnya dua depot jaringan adiposa subkutan utama yaitu abdominal dan femoral.

Tujuan: Mengetahui perbedaan kuantitas ekspresi penanda mesenkimal sel DFAT dan penanda *cardiac troponin T* (cTnT) *cardiomyocyte-like cells* antara jaringan adiposa regio abdominal dan femoral.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian *in vitro laboratory quasi-experimental* dengan metode *posttest-only comparative control group design*. Lemak abdominal dan femoral dari subjek tunggal masing-masing diisolasi dengan prosedur *open surgical biopsy* dan dilakukan kultur dengan metode *insert culture*. Sel DFAT pasase 1 kedua regio yang didapat lalu dikarakterisasi untuk penanda mesenkimal CD34⁺, CD45⁺, CD90⁺, dan CD105⁺. Subkultur sel DFAT pasase 4 masing-masing regio kemudian dideferensiasikan dalam medium pengarah diferensiasi (*Gibco™ PSC Cardiomyocyte Differentiation Kit*) selama 21 hari. Penilaian ekspresi cTnT pada hasil kultur DFAT untuk mendeteksi *cardiomyocyte-like cells* dilakukan pada hari ke-7, ke-14 dan ke 21. Kuantitas ekspresi penanda mesenkimal dan cTnT diamati dengan metode imunositokimia. Perbandingan kuantitas ekspresi penanda mesenkimal dan cTnT pada kedua regio dianalisis dengan uji T tidak berpasangan atau uji Mann Whitney dengan nilai $p < 0.05$ dianggap signifikan.

Hasil: Wanita usia 60 tahun digunakan sebagai subjek penelitian ini. Terdapat perbedaan ekspresi CD45, CD90, dan CD105 yang signifikan antara regio abdominal dan femoral (semua $p \text{ value} < 0.05$), namun tidak terdapat perbedaan pada CD34 ($p = 0.683$). Peningkatan ekspresi cTnT diamati seiring bertambahnya hari diferensiasi ($p \text{ abdominal} = 0.010$, $p \text{ femoral} = 0.002$). Tidak terdapat perbedaan ekspresi cTnT antara regio abdominal dan femoral pada fase awal diferensiasi

(cTnT hari ke-7) ($p=0.869$). Namun, perbedaan ekspresi cTnT yang signifikan antara regio abdominal dan femoral terjadi pada pertengahan dan akhir fase diferensiasi yaitu hari ke-14 dan 21 (semua p value <0.05).

Kesimpulan: Terdapat perbedaan ekspresi penanda mesenkimal sel DFAT dan cTnT *cardiomyocyte-like cells* pada regio femoral dan abdominal, dimana DFAT femoral memiliki kemampuan diferensiasi kardiomiogenik yang lebih baik dibandingkan abdominal.

Kata kunci. *Harvesting site*, regio adiposa, sel punca mesenkimal, *dedifferentiated fat cells*, kardiomiosit, abdominal, femoral.

ABSTRACT

Comparison of Human Dedifferentiated Fat Cells Derived from Subcutaneous Abdominal and Femoral Sites as Potential Cell Sources of Cardiomyocytes-like Cells

Eka Prasetya Budi Mulia, Budi Baktijasa Dharmadjati, Iswanto Pratanu

Background: Stem cell-based regenerative medicine has emerged as a promising strategy to regenerate ischemic myocardium. The development of adipose tissue culture techniques, including insert culture, has made it possible to obtain a higher percentage of stem cells than adipose-derived mesenchymal stem cells (AMSC), known as dedifferentiated fat cells (DFAT). DFAT has the potential to differentiate into cardiomyocytes. Previous studies have compared several regions/sites of fat harvesting on the characteristics and potential of AMSC, but contradictory results regarding the best location for adipose tissue extraction. In addition, there are no studies that specifically compare the quantity or characteristics of DFAT as well as the capacity for cardiomyogenic differentiation of various fat-uptake regions, in particular the two main subcutaneous adipose tissue depots, namely abdominal and femoral.

Objective: This study aims to determine the effect of differences in abdominal and femoral adipose tissue source on the quantity of expression of mesenchymal markers of DFAT and cardiac troponin T (cTnT) markers of cardiomyocyte-like cells.

Methods: This study is an in vitro laboratory quasi-experimental study with a posttest-only comparative control group design method. An open surgical biopsy isolated abdominal and femoral fat from a single subject and cultured using the insert culture. In both regions, DFAT passage (P) 1 was then characterized for mesenchymal markers CD34⁺, CD45⁺, CD90⁺, and CD105⁺. DFAT P4 of each site was differentiated in a differentiation medium (Gibco™ PSC Cardiomyocyte Differentiation Kit) for 21 days. cTnT expression was assessed on the DFAT culture to detect cardiomyocyte-like cells on day-7, 14 and 21. The quantity of expression of mesenchymal markers and cTnT was observed using immunocytochemistry. A comparison of the expression quantity of mesenchymal markers and cTnT in both regions was analyzed using the independent T or Mann-Whitney test. P-value <0.05 was considered significant.

Results: 60 years old female was used as the sole subject of this study. There were significant differences in the expression of CD45, CD90, and CD105 between the abdominal and femoral regions (all p-values <0.05) but not in CD34 (p=0.683). An increase in cTnT expression was observed with increasing days of differentiation in both regions (p abdominal=0.010, p femoral=0.002). There was no difference in cTnT expression between the abdominal and femoral sites in the early phase of differentiation (cTnT day-7) (p=0.869). However, a significant difference in cTnT

expression between abdominal and femoral sites was observed in the middle and end of the differentiation phase: day-14 and 21 (all p-values <0.05).

Conclusion: DFAT derived from both femoral and abdominal adipose tissues possess different characteristics of expressing mesenchymal markers of DFAT cells and cTnT of cardiomyocyte-like cells, where femoral DFAT have more capability towards cardiomyogenic differentiation compared to abdominal DFAT.

Keywords. Harvesting site, adipose depot, mesenchymal stem cells, dedifferentiated fat cells, cardiomyocytes, abdominal, femoral.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ORISINALITAS.....	iii
PERNYATAAN PERSETUJUAN.....	iv
PUBLIKASI.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
KATA PENGANTAR.....	ix
ABSTRAK	x
ABSTRACT.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
DAFTAR SINGKATAN.....	xx
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat Akademis	6
1.4.2 Manfaat Klinis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Sel Punca dan Kemampuan Regeneratif	8
2.2 Jaringan Adiposa dan Adipose-derived Mesenchymal Stem Cell	11
2.2.1 Struktur, Distribusi, dan Fungsi Jaringan Adiposit.....	11
2.2.2 Perbedaan Komposisi Seluler Jaringan Adiposa yang Bergantung pada Regio Depot	18
2.2.3 Perbedaan Pertumbuhan dan Diferensiasi Jaringan Adiposa yang Bergantung pada Regio Depot.....	20
2.2.4 Perbedaan Ekspresi Genetik dan Epigenetik Jaringan Adiposa yang Bergantung pada Regio Depot.....	21
2.2.5 <i>Adipose-derived Mesenchymal Stem Cell</i> (AMSC).....	22
2.3 <i>Dedifferentiated Fat Cells</i> (DFAT) sebagai Sel Punca Mesenkimal	24
2.3.1 Metode Isolasi dan Kultur Sel DFAT	25
2.3.2 Ekspresi Penanda Sel DFAT.....	29
2.3.3 Regio (Harvest Site) Jaringan Adiposa dan Karakteristik Sel DFAT dan AMSC	30
2.3.3.1 Perbedaan Karakteristik AMSC Jaringan Adiposa Viseral dan Subkutan.....	30
2.3.3.2 Perbedaan Karakteristik AMSC antar Regio Jaringan Adiposa Subkutan.....	31

2.3.4 Potensi Diferensiasi Sel DFAT menjadi Kardiomyosit.....	35
2.4 Biomarker Kardiak	37
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	40
3.1 Kerangka Konseptual	40
3.2 Keterangan Kerangka Konseptual.....	41
3.3 Hipotesis Penelitian	42
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	43
4.1 Rancangan dan Desain Penelitian	43
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	43
4.3 Sampel Penelitian	43
4.3.1 Besar Sampel Penelitian	43
4.3.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi Sampel Penelitian	44
4.4 Teknik Randomisasi	45
4.5 Variabel Penelitian	45
4.5.1 Variabel Bebas	45
4.5.2 Variabel Tergantung.....	45
4.5.3 Variabel Kendali	45
4.6 Definisi Operasional.....	46
4.7 Alat dan Bahan Penelitian	46
4.8 Prosedur Penelitian.....	48
4.9 Alur Penelitian.....	52
4.10 Analisis Data	53
4.11 <i>Ethical Clearance</i>	54
BAB V HASIL PENELITIAN	55
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	55
5.2 Pengumpulan Data	55
5.3 Morfologi dan Fenotip Sel DFAT	56
5.4 Perbandingan Kuantitas Ekspresi Penanda Mesenkimal Sel DFAT antara Regio Abdominal dan Femoral	60
5.5 Perbandingan Kuantitas Ekspresi Penanda cTnT <i>Cardiomyocyte-like cells</i> antara Regio Abdominal dan Femoral.....	63
BAB VI PEMBAHASAN.....	69
6.1 Karakteristik Subjek dan Pengumpulan Data.....	69
6.2 Morfologi dan Fenotip Sel DFAT	76
6.3 Pengaruh Perbedaan Regio Abdominal dan Femoral terhadap Kuantitas Ekspresi Penanda Mesenkimal Sel DFAT	77
6.4 Pengaruh Perbedaan Regio Abdominal dan Femoral terhadap Kuantitas Ekspresi Penanda cTnT <i>Cardiomyocyte-like cells</i>	86
6.5 Limitasi.....	89
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	91
7.1 Kesimpulan.....	91
7.2 Saran	91
DAFTAR PUSTAKA.....	93
LAMPIRAN.....	106
Lampiran 1. Anggaran Penelitian.....	106
Lampiran 2. Form <i>Informed Consent</i>	107
Lampiran 3. Form <i>Information for Consent</i>	108

Lampiran 4. Surat Laik Etik Penelitian	112
Lampiran 5. Jadwal Penelitian	113
Lampiran 6. Protokol Diferensiasi <i>PSC Cardiomyocyte Differentiation Kit</i> ..	114
Lampiran 7. Hasil Analisis Statistik.....	116

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Properti Sel Punca	9
Tabel 2.2 Klasifikasi anatomi jaringan adiposa	14
Tabel 2.3 Skema perbedaan jenis kelamin dan depot WAT dalam metabolisme lipid	16
Tabel 2.4 Perbedaan relatif dalam transkripsi adipokin sebagai respon penambahan lemak regional pada pria dan wanita	17
Tabel 2.5 Dinamika karakteristik adiposit dan remodeling jaringan adiposa dengan penambahan lemak berdasarkan depot dan jenis kelamin	21
Tabel 2.6 Ekspresi Permukaan pada ASC dan Sel DFAT	29
Tabel 2.7 Ekspresi antigen permukaan dan penilaian viabilitas sel SVF dan AMSC dari berbagai regio (harvest site)	35
Tabel 4.1 Definisi Operasional	46
Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	55
Tabel 5.2 Kuantitas ekspresi penanda mesenkimal sel DFAT berdasarkan regio	60
Tabel 5.3 Hasil uji normalitas ekspresi penanda mesenkimal	61
Tabel 5.4 Hasil uji beda ekspresi penanda mesenkimal sel DFAT antar regio.....	62
Tabel 5.5 Kuantitas ekspresi penanda cTnT <i>cardiomyocyte-like cells</i> hari ke-7, 14, dan 21 berdasarkan regio	64
Tabel 5.6 Hasil uji normalitas ekspresi penanda cTnT	65
Tabel 5.7 Hasil uji beda ekspresi penanda cTnT <i>cardiomyocyte-like cells</i> antar hari pemeriksaan	67
Tabel 5.8 Hasil uji beda ekspresi penanda cTnT <i>cardiomyocyte-like cells</i> antar regio	67

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Klasifikasi sel punca	10
Gambar 2.2 Skema komponen jaringan adiposa	11
Gambar 2.3 Distribusi jaringan adiposa pada manusia	13
Gambar 2.4 Skema kriteria identifikasi sel punca mesenkimal ISTH	23
Gambar 2.5 Sel punca manusia yang diambil dari jaringan adiposa subkutan	23
Gambar 2.6 Dediferensiasi adiposit	25
Gambar 2.7 Skema isolasi dari sel DFAT dan AMSC dari jaringan adiposa	27
Gambar 2.8 Morfologi sel DFAT melalui proses isolasi dengan metode ceiling culture	27
Gambar 2.9 Proses produksi sel DFAT menggunakan insert culture	28
Gambar 2.10 Karakterisasi fenotip AMSC orbital dan abdominal menggunakan analisis flow cytometry marker permukaan AMSC	33
Gambar 2.11 Skema representasi diferensiasi jantung dari sel iPSC	37
Gambar 2.12 Tahapan dan Biomarker Diferensiasi Kardiak	39
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	40
Gambar 4.1 Skema Insert Culture	49
Gambar 4.2 Alur Penelitian.....	53
Gambar 5.1 Morfologi sel DFAT A) abdominal dan B) femoral dengan menggunakan mikroskop inverted.....	57
Gambar 5.2 Ekspresi pewarnaan imunositokimia CD34 DFAT	58
Gambar 5.3 Ekspresi pewarnaan imunositokimia CD45 DFAT	58
Gambar 5.4 Ekspresi pewarnaan imunositokimia CD90 DFAT	59
Gambar 5.5 Ekspresi pewarnaan imunositokimia CD105 DFAT	59
Gambar 5.6 Grafik perbandingan mean ekspresi A) CD34, B) CD45, C) CD90 dan D) CD105 pada masing-masing DFAT regio abdominal dan femoral	62
Gambar 5.7 Morfologi dan ekspresi pewarnaan imunositokimia cTnT <i>cardiomyocyte-like cells</i> abdominal	63
Gambar 5.8 Morfologi dan ekspresi pewarnaan imunositokimia cTnT <i>cardiomyocyte-like cells</i> femoral	64
Gambar 5.9 Grafik perbandingan mean ekspresi cTnT A) hari ke-7, B) hari ke-14, dan C) hari ke-21 pada masing – masing regio abdominal dan femoral	68

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Anggaran Penelitian	108
Lampiran 2. Form <i>Informed Consent</i>	109
Lampiran 3. Form <i>Information for Consent</i>	110
Lampiran 4. Surat Laik Etik Penelitian.....	114
Lampiran 5. Jadwal Penelitian	115
Lampiran 6. Protokol Diferensiasi <i>PSC Cardiomyocyte Differentiation Kit</i> ...	116
Lampiran 7. Hasil Analisis Statistik	118

DAFTAR SINGKATAN

11 β -HSDH1	11-Beta hydroxysteroid dehydrogenase type-1
7-AAD	7-Aminoactinomycin D
AMI	acute myocardial infarction
AMSC	adipose-derived mesenchymal stem cell
AR	androgen receptor
ASC	adult stem cell
BAT	brown adipose tissue
BeAT	beige or bright adipose tissue
BFU-E	blast forming unit-erythroid
BMI	body mass index
BMSC	bone marrow-derived mesenchymal stem cell
CD	cluster of differentiation
CDC	cardiosphere-derived cell
cTnI	cardiac troponin I
cTnT	cardiac troponin T
CVD	cardiovascular disease
DFAT	dedifferentiated fat
DPP4	dipeptidyl peptidase-4
dSAT	deep SAT
EC	endothelial cell
EGF	epidermal growth factor
ER	estrogen receptor
ESC	embryonic stem cell
FBS	fetal bovine serum
FFA	free fatty acid
FGF	fibroblast growth factor
HLA-DR	human leukocyte antigen – DR isotype
HSC	hematopoietic stem cell
HSL	hormone sensitive lipase
IGFBP5	insulin-like growth factor binding protein 5
IL-6	interleukin-6
iPSC	induced pluripotent stem cells
ISCT	International Society for Cellular Therapy
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1
MHC	myosin heavy chain
MSC	mesenchymal stem cell
NSC	neural stem cell
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1
PBS	phosphate buffer saline
PLA2G2A	phospholipase A2 group IIA
PSC	pluripotent stem cells
qRT-PCR	quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction
SAA	serum amyloid A

SAT	subcutaneous adipose tissue
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
sSAT	superficial SAT
SVF	stromal vascular fraction
TG	triglyceride
TNF	tumor necrosis factor
UVSC	umbilical vein stem cells
VAT	visceral adipose tissue
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1
VEGF	vascular endothelial growth factor
VSMC	vascular smooth muscle cell
WAT	white adipose tissue