



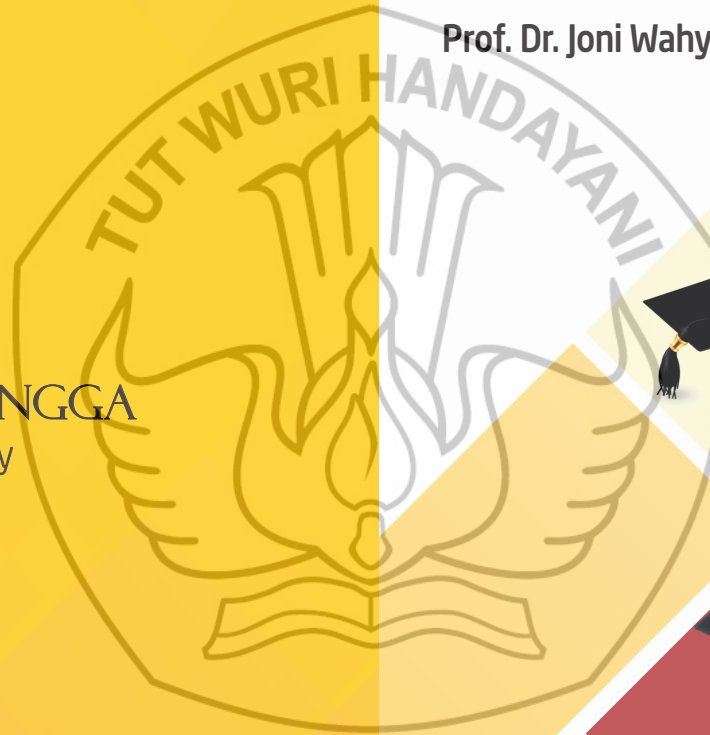
PIDATO PENGUKUHAN

DEADLIEST HUMAN CANCER GLIOMA TANTANGAN DAN HARAPAN DI BIDANG BEDAH SARAF

Prof. Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K)., MARS



UNIVERSITAS AIRLANGGA
Excellence with Morality



Disampaikan pada
Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam Bidang Ilmu Bedah Saraf
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga di Surabaya
pada Hari Kamis, Tanggal 27 Juli 2023

DEADLIEST HUMAN CANCER GLIOMA
TANTANGAN DAN HARAPAN
DI BIDANG BEDAH SARAF



Disampaikan pada Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam Bidang Ilmu Bedah Saraf
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
di Surabaya pada Hari Kamis, Tanggal 27 Juli 2023

Oleh

JONI WAHYUHADI



Assalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Selamat Pagi

Shalom, Salam sejahtera

Oom Swastyastu

Namo Buddhaya

Salam Kebajikan

Salam Indonesia Maju

Salam Sehat

Kepada Yang terhormat,

Ketua dan Anggota Majelis Wali Amanat Universitas Airlangga.

Rektor dan Para Wakil Rektor Universitas Airlangga.

Gubernur Propinsi Jawa Timur.

Sekretaris Daerah Propinsi Jawa Timur dan Kepala Organisasi

Perangkat Daerah serta Para Direktur Rumah Sakit Pemerintah

Propinsi Jawa Timur.

Ketua dan Anggota Senat Akademik Universitas Airlangga.

Para Guru Besar Universitas Airlangga dan Guru Besar Tamu.

Para Dekan, Direktur Sekolah, Wakil Dekan dan Wakil Direktur

Sekolah di Lingkungan Universitas Airlangga.

Para Direktur Direktorat, Ketua Badan, Lembaga, dan Pusat

Universitas Airlangga.

Para Direksi, Eselon 3, Ketua Komite, ketua Instalasi dan Unit di

RSUD Dr Soetomo.

Para Ketua KSM/Departemen dan KPS-SPS serta seluruh Civitas

Hospitalika RSUD dr. Soetomo/Fakultas Kedokteran Universitas

Airlangga.

Para Direksi dan seluruh Civitas Hospitalika RS Airlangga.

Seluruh Civitas Akademika Fakultas Kedokteran Universitas

Airlangga.

Para Pengurus dan anggota Perhimpunan Spesialis Bedah Saraf Indonesia.

Para Pengurus dan Anggota Yayasan Kanker Indonesia cabang Jawa Timur.

Kolega, rekan, keluarga, pada undangan, para mahasiswa, PPDS dan hadirin yang saya muliakan.

Pada kesempatan yang berbahagia ini perkenalkan saya dengan segala kerendahan hati, memanjatkan puji syukur yang tidak terhingga kepada Allah SWT, karena atas rahmat, izin dan karunia Nya, maka saya dapat berdiri di depan Sidang Universitas dalam rangka **Pengukuhan saya sebagai Guru Besar Universitas Airlangga, dalam Bidang Ilmu Bedah Saraf**. Sholawat dan Salam selalu tercurah kepada junjungan kita Nabi Besar Muhammad SAW beserta keluarga dan sahabatnya, semoga kita semua dapat selalu meneladani dan menjadi umatnya. Kami ucapkan banyak terima kasih kepada Bapak, Ibu dan hadirin semua yang menyediakan waktu untuk hadir pada acara ini.

Hadirin yang saya hormati,

Perkenalkan saya menyampaikan pidato pengukuhan ini dengan judul: ***Deadliest Human Cancer Glioma, Tantangan dan Harapan di Bidang Bedah Saraf***

Selama 29 tahun berkecimpung dalam bidang bedah saraf, mulai dari masa sebagai dokter residen/PPDS bedah saraf hingga saat ini, saya memperhatikan dan mempelajari banyak hal tentang sistem saraf dan otak. Anatomi, fisiologi, kelainan dan penyakit pada sistem saraf dan otak, tata laksana penyakit saraf, teknologi dan teknik pembedahan pada sistem saraf. Saya berkesimpulan bahwa saraf dan otak adalah organ yang “sangat spesial” dan memerlukan “pendekatan yang spesial” pula. Dalam bidang

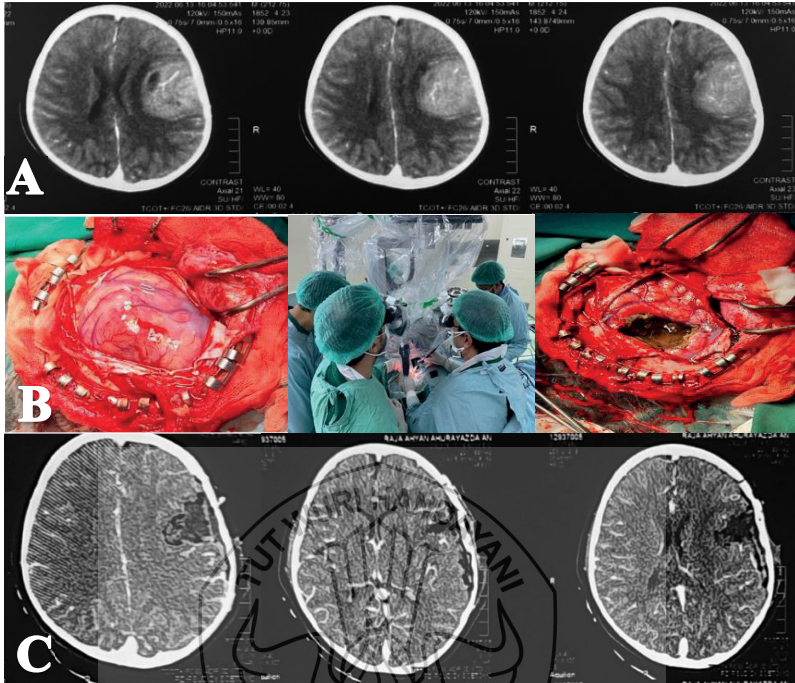
subspesialis Neuroonkologi yang bertahun tahun kami geluti, otak yang terletak di rongga intrakranial memiliki kekhususan dibanding organ lain. Kondisi ini sering di sebut “ *Privilege Site*” (Beier *et al.*, 2012).

Tumor otak, sampai saat ini masih menjadi tantangan besar bagi *Neurosurgions*. Khususnya yang mengeluti sub spesialis Neuroonkologi. Tumor otak berdasar asal sel tumor, dibagi dua bagian besar. Pertama, tumor otak Primer, sel tumor berasal dari sel otak dan rongga intrakranial. Ke dua tumor otak sekunder, sel tumor berasal dari luar rongga intrakranial atau metastase. Berdasarkan karakteristik dan perilaku sel tumor, dibagi menjadi tumor jinak, intermediate dan tumor ganas atau kanker (Wesseling and Capper, 2018). Tantangan pada tumor jinak otak, dengan jenis terbanyak (40-60%) adalah meningioma yaitu, ketrampilan dan teknik operasi yang efektif-efisien, sehingga dapat meningkatkan *survival rate* dan meminimalkan komplikasi tindakan. *Patient Safety* (Schucht *et al.*, 2014). Namun tidak demikian pada tumor otak ganas.

Glioma adalah jenis tumor otak primer yang berasal dari sel penyangga atau sel glia dan lebih dari dua pertiga adalah ganas. Merupakan *the most devastating of human neoplasm*. Angka kejadian 14,1 per 100.000 penduduk per tahun dan 36% adalah glioma ganas Glioblastoma Multiforme (Ostrom *et al.*, 2019). Karakteristik atau perjalanan penderita glioma sangat bervariasi. Beberapa contoh diantaranya:

Case 1.

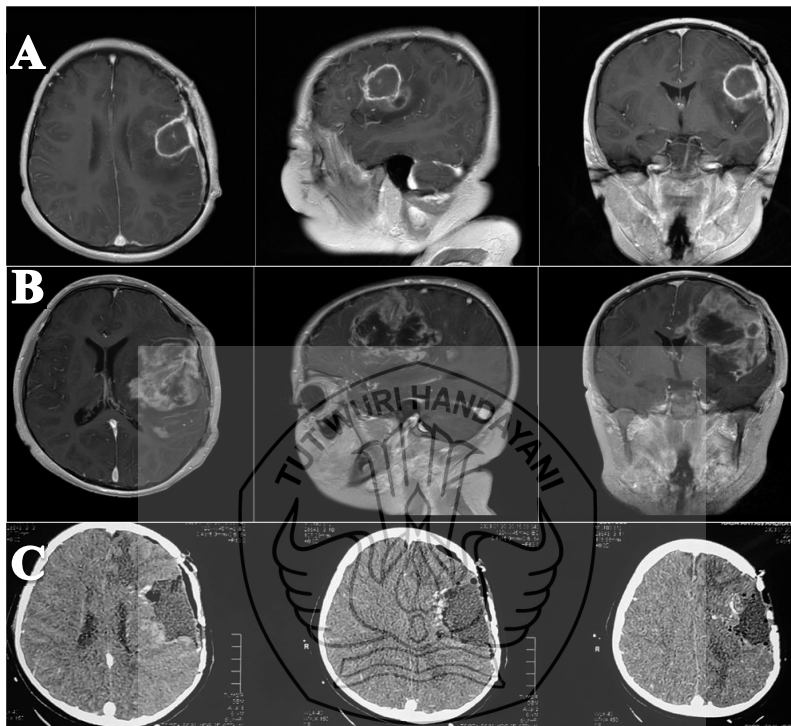
Seorang anak laki usia 6 tahun, inisial R, dengan riwayat **kejang** yang bermula dari tangan kanan, dan nyeri kepala berulang selama 4 bulan. **Nenek pasien menderita kanker payudara**. Hasil diagnostik radiologi seperti pada gambar 1.



Gambar 1. (A) CT Scan bulan Juni 2022 menunjukkan massa tumor pada jaringan otak di regio frontoparietal kiri. Pada potongan aksial, memperlihatkan massa pada regio parietal kiri yang menyengat kontras dengan *heterogenous mass*. Pada massa terdapat **area kistik dan nekrotik**, yang merupakan gambaran khas pada tumor ganas glioma. (B) Durante operasi dengan teknik mikrokopis (C) CT Scan paska operasi menunjukkan tumor telah terambil total.

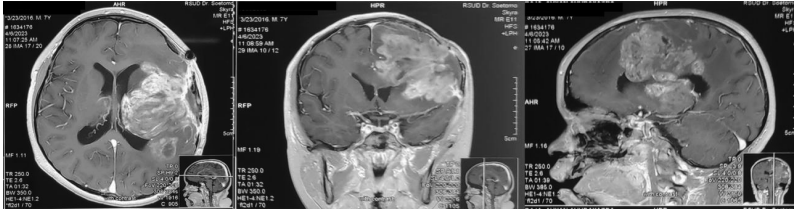
Hasil pemeriksaan Patologi Anatomi menunjukan tumor ganas dari sel glia yaitu Glioblastoma Multiforme (Glioma *Grade 4*). Terapi selanjutnya dilakukan radioterapi 30 siklus dan kemoterapi 6 siklus. Satu bulan berikutnya tumor residif dengan gambar radiologi pada gambar 2A. Lima bulan setelah operasi dilakukan MRI *follow-up* dengan hasil seperti pada gambar 2B. Dilakukan re-eksisi tumor dan CT Scan setelah operasi ditampilkan pada

gambar 2 C. Cepat sekali tumor tumbuh kembali pada area otak yang sama.



Gambar 2. (A) MRI 1 bulan paska operasi. (B) MRI 5 bulan paska operasi. Didapatkan massa hiperintens dengan area nekrosis yang disertai dengan edema peri-tumoral pada daerah parietal kiri. Hal ini merupakan suatu gambaran tumor ganas glioblastoma residif. (C) CT Scan kepala dengan kontras paska operasi kedua

Tiga bulan setelah operasi kedua, dilakukan MRI evaluasi melalui unit rawat jalan yang ditunjukkan pada gambar 3. Didapatkan tumor telah tumbuh besar kembali pada lokasi yang sama. Dua bulan setelah MRI evaluasi tersebut, tumor telah merusak lapisan kulit di atasnya.



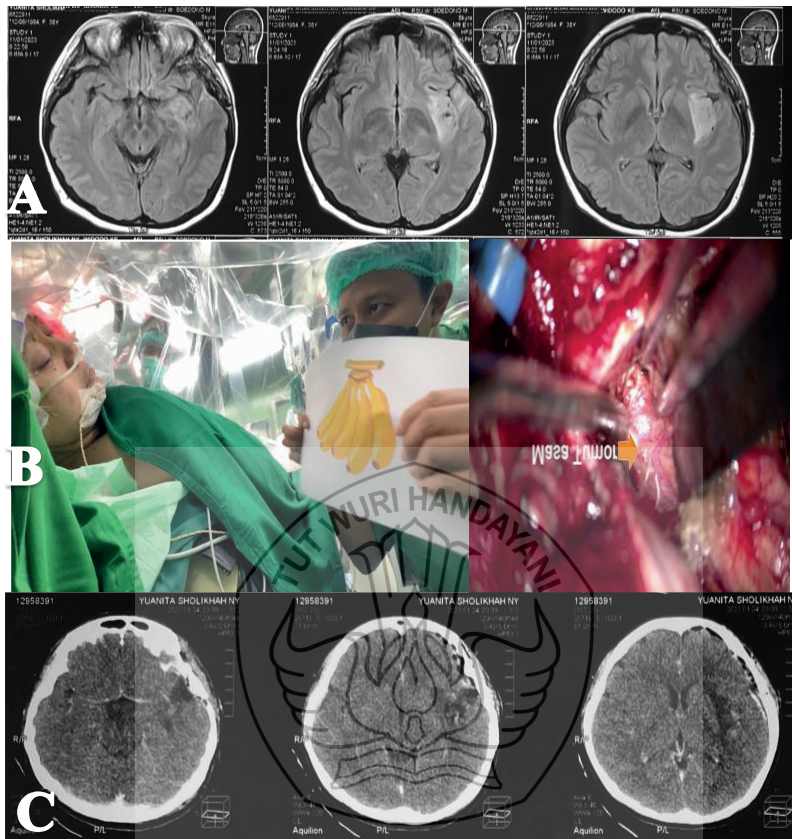
Gambar 3. MRI setelah 3 bulan operasi tumor tumbuh kembali pada area yang sama.

Pasien menjalani terapi paliatif, namun kemudian meninggal dunia karena kondisi umumnya yang semakin memburuk disertai dengan penyulit berupa infeksi dan sepsis serta gangguan hemostasis. **Tepat satu tahun** setelah diagnosis glioblastoma ditegakkan, pasien meninggal dunia. **Problem utama, tumor selalu tumbuh kembali atau rekuren paska tindakan dan terapi standar.**

Case 2.

Kasus kedua adalah seorang Wanita Y berusia 39 tahun datang dengan keluhan **kesemutan** pada tangan dan kaki kanan. Diagnosa klinis Glioblastoma Residif WHO Grade 4 (kraniotomi eksisi tumor pada bulan November, 2022). Gambar 4A. tumor terletak pada area yang sangat penting (*eloquen area*) dekat pembuluh darah besar, area bicara dan gerakan.

Kami lakukan tindakan operatif dengan tetap menjaga “*eloquent area*” agar fungsi neurologis tidak terganggu. Metode operasi yang kita gunakan adalah “**Awake Surgery**”, dimana **kraniotomi dan eksisi tumor dilakukan dalam kondisi pasien sadar**, untuk memonitor langsung fungsi fungsi penting tersebut. (Gambar 4B). Tumor terevakuasi bersih, yang ditunjukkan pada CT Scan kepala dengan kontras paska operasi (Gambar 4C)



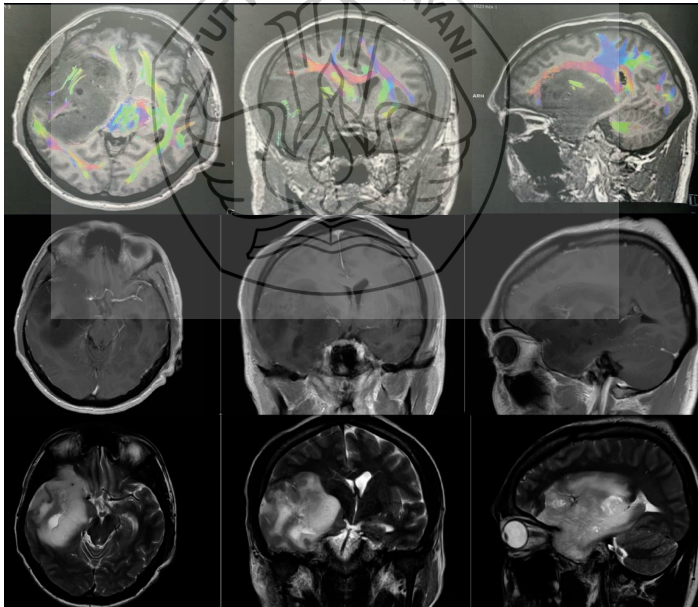
Gambar 4. (A) Gambar *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) menunjukkan massa pada daerah Insula kiri. Sangat dekat dengan area eloquen fungsi motorik-sensorik dan area bicara serta pembuluh darah yang memberi vaskularisasi pada area eloquen tersebut. (B) Proses *awake surgery* (C) CT Scan paska operasi menunjukkan tumor terevakuasi bersih.

Fungsi otak sekitar tumor di monitor dengan memasang alat elektrokortikotrografi introperatif (ECoG), dilakukan *Cortical Stimulation* untuk *Mapping* dengan konfirmasi langsung pada pasien dengan menggerakkan anggota badan yang sesuai dan menjawab pertanyaan secara verbal.

Hasil Patologi Anatomi menunjukkan suatu tumor ganas glioblastoma multiforme (Glioma *Grade 4*), sesuai dengan hasil patologi anatomi dari operasi yang pertama. Perawatan dilanjutkan dengan kemoterapi dan Radioterapi. Penderita mengalami perbaikan gejala dan kami melakukan *follow up* berkala.

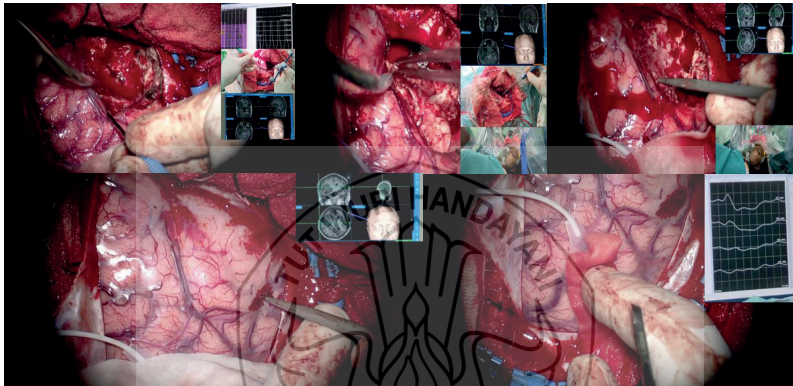
Case 3.

Kasus ketiga adalah laki-laki 48 tahun dengan keluhan **sering pingsan sejak 3 tahun terakhir**. Pingsan sekitar 5 menit setelah itu pasien sadar namun tidak ingat kejadian. Pingsan kadang disertai kejang berupa tangan dan kaki kaku. Sebelum pingsan pasien mengaku sering **mendengar suara bising di telinga**. Pasien dalam kondisi sadar penuh datang ke RS.



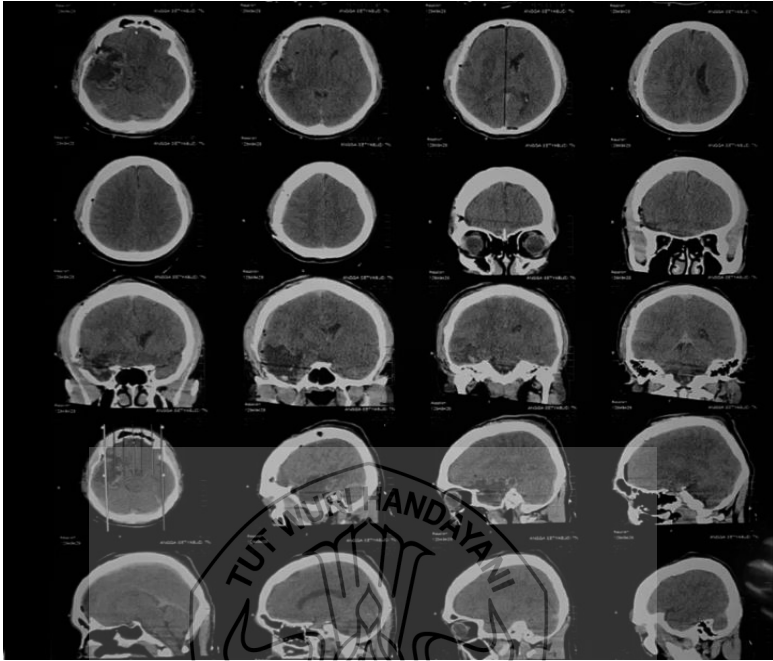
Gambar 5A. Kondisi saat pertama kali datang, masa di area Insula yang tidak berbatas tegas, sesuai dengan gambaran Glioma. Tumor dekat dengan area penting, pembuluh darah besar dan area gerak.

Operasi dilakukan dengan teknik *awake surgery* atau operasi sadar, sehingga fungsi otak sekitar tumor dapat terus termonitor selama operasi untuk menjaga fungsinya. Fungsi otak di monitor dengan kortikografi dan dilakukan pemetaan pada area sekitar tumor. Untuk menentukan lokasi tumor kita menggunakan Neuronavigasi, sehingga lokasi tumor dapat terdeteksi dengan lebih tepat dan teknik operasi lebih efektif.



Gambar 5. Durante tindakan kraniotomi re-eksisi tumor dengan **awake surgery**. Fungsi otak di sekitar tumor diuji dengan konfirmasi langsung dengan stimulasi dan monitor fungsinya (A) dan dengan menjawab pertanyaan secara verbal dan juga menggerakkan anggota badan. Ketepatan lokasi operasi kita gunakan Neuronavigasi.

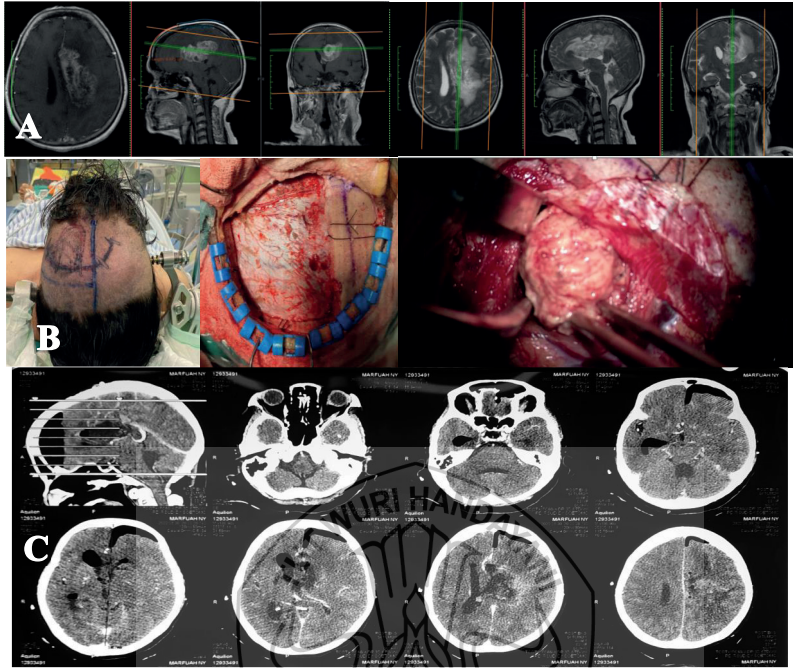
Hasil operasi tumor terambil total dengan tetap terjaga fungsi otak sekitarnya. Gambar 5B



Gambar 5B. Hasil CT Sean Paska operasi. Tumor terambil dan tidak ada komplikasi sehingga area sekitar tetap terjaga fungsinya.

Case 4.

Kasus keempat adalah seorang Wanita M usia 66 tahun datang dengan **keluhan tidak sadar sejak 3 hari sebelum masuk IGD secara gradual**. Terdapat keluhan nyeri kepala selama 1 tahun terakhir dan kelumpuhan anggota gerak kanan selama 3 bulan terakhir. Pada pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* menunjukkan masa di periventrikel kiri (pada otak dominan) dengan edema peritumoral yang luas (Gambar 6A). Kondisi pasien dalam gawat darurat akibat peningkatan tekanan dalam rongga intrakranial yang signifikan (Herniasi). Penderita kita lakukan kraniotomi eksisi tumor cito dengan panduan neuronavigasi di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.



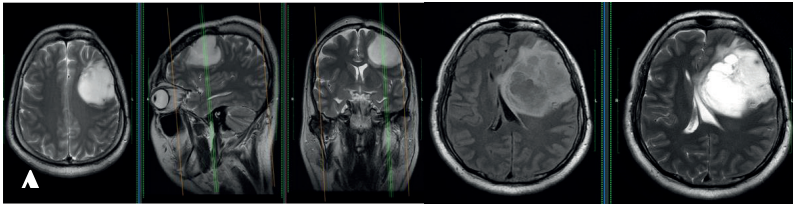
Gambar 6. (A) Gambar *Magnetic Resonance Imaging* menunjukkan masa di periventrikel kiri (pada otak dominan) dengan edema peritumoral yang luas. Menunjukkan gambaran tumor ganas. (B) Proses operasi dengan penunjuk lokasi menggunakan neuronavigasi. (C) Gambar CT Scan menunjukkan hasil operasi tumor terambil secara total.

Penderita kita lakukan kraniotomi eksisi tumor cito dengan panduan neuronavigasi. Hasil patologi anatomi menunjukkan suatu Glioblastoma Multiforme. Dilanjut dengan radioterapi dan kemoterapi.

Case 5.

Kasus selanjutnya adalah seorang laki-laki 38 tahun dengan keluhan **nyeri kepala hilang timbul dan kelemahan anggota tubuh sisi kanan**. MRI menunjukkan massa pada regio frontal

kiri. Sebelumnya pasien **memiliki riwayat eksisi tumor satu tahun yang lalu di tahun 2009**. Penderita dilakukan kraniotomi re-eksisi tumor di RSUD Dr. Soetomo dengan bantuan alat neuronavigasi dan *Intra Operative Monitoring (IOM)*. Tumor di **area eloquen**.



Gambar 7 (A). Masa residue pada daerah frontal kiri (area Broca) pusat bicara dan gerak.



Gambar 7 (B). Durante operasi dengan **Neuronavigasi** dan *Intra Operative Monitoring (IOM)* menggunakan Teknik *awake surgery*.

Pasien kelima ini adalah satu-satunya pasien glioma yang dioperasi dan dilanjutkan raditerapi dan khemoterapisejak tahun 2009 yang masih bertahan hidup hingga saat ini.

Hadirin yang saya hormati,

Sel Glia atau sel penyangga, merupakan 80% dari isi rongga intrakranial dan 80% sel penyangga adalah astrosit. Sel penyangga lainnya adalah oligodendroglia, sel ependim dan mikroglia. Semua sel penyangga lazim dikenal sebagai sel Glia. Glioma adalah salah satu tumor otak primer berasal dari sel Glia, merupakan 42-60% dari seluruh kejadian tumor otak (Ostrom *et al.*, 2014; Weller *et al.*, 2015). Penderita dapat dijumpai pada usia anak-anak seperti kasus 1, orang dewasa kasus 2-3-5, dan lansia pada kasus 4. Secara epidemiologi kasus banyak ditemukan pada anak-anak dan usia dekade 6. Nampaknya hal ini berkaitan dengan proses kelainan gen yang terjadi. Mutasi Genetik, sebagai *the Heart of Cancer* bisa diturunkan (*inherited*) maupun di dapat (*Acquired*) (Beier *et al.*, 2012; Wahyuhadi, 2020a). Menurut WHO tahun 1999 berdasar histopatologi, Glioma dibagi 4 gradasi atau grade. Grade 1 dan 2 disebut *Low Grade*. Grade 3 dan 4 disebut *high grade* yang bersifat lebih ganas. Glioma dapat mengalami transformasi dari grade 1 menjadi grade yang lebih tinggi, 2-3 dan 4 atau Glioblastoma Multiforme (GBM). Proses ini disebut *secondary malignancy*. Teori yang mendasari banyak sekali, antara lain adanya mutasi tambahan, *escape immunity* dan terjadinya angiogenesis yang berlebihan. Namun sering pula muncul Glioblastoma Multiforme pada pasien tanpa menderita grade glioma yang lebih rendah. Hal ini disebut GBM *de novo* atau Glioblastoma Multiforme Primer (pada pasien *Case 1*) (Wahyuhadi, *et al.*, 2010). Setiap tahun, terdapat 20.500 diagnosis baru dan 12.500 kematian akibat tumor otak di Amerika Serikat (Ostrom *et al.*, 2019).

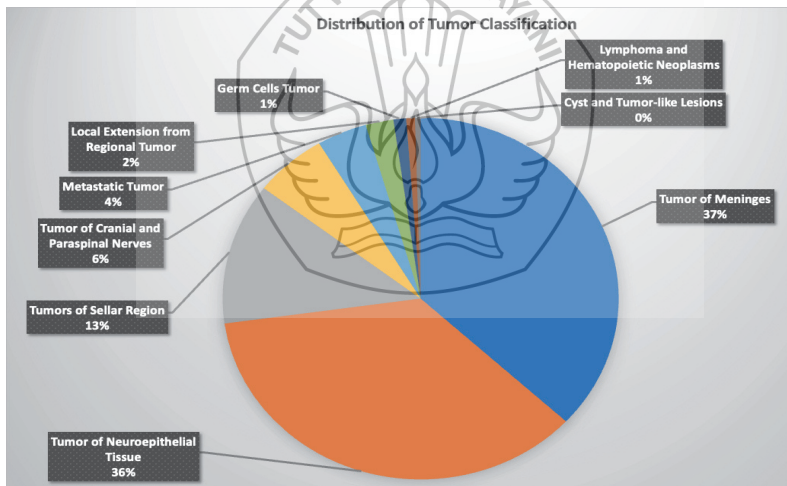
Epidemiologi glioma di Indonesia belum diketahui secara pasti. Sebuah publikasi melaporkan bahwa 12% pasien dengan tumor otak di Jakarta adalah pasien glioma (Takhwifa *et al.*, 2021), sedangkan di Semarang 46,6% pasien tumor otak adalah penderita glioma (Ardhini and Tugaworo, 2019).

Kasus Glioblastoma di Surabaya khususnya di RS Dr. Soetomo tahun 2002 sampai 2004 ditemukan 405 tumor otak, 29 penderita adalah GBM (Wahyuhadi, 2020a). Dalam 10 tahun terakhir mengalami peningkatan yang signifikan. Dari tahun 2013 hingga 2023 tercatat 580 kasus Glioma, baik yang dilakukan operatif maupun non-operatif.

Klasifikasi glioma saat ini tidak hanya terbatas pada gambaran histopatologi, namun juga dilengkapi dengan kategori molekular. Glioma astrositik (berasal dari sel astrosit) maupun oligodendroglial (berasal dari sel oligodendroglia), digolongkan ke dalam salah satu kategori molekular, yaitu: 1) *Isocitrate-Dehydrogenase Gene* (IDH) *-wildtype*, 2) IDH-mutant tanpa kodelesi 1p/19q, dan 3) IDH-mutant dengan kodelesi 1p/19q. Pada kategori molekular pertama dan kedua, mayoritas glioma memiliki fenotip astrositik. Sementara itu, fenotip mayoritas glioma kategori IDH-mutant dengan kodelesi 1p/19q adalah oligodendroglial (Wesseling and Capper, 2018)

Glioma yang tidak diketahui kategori molekularnya, atau yang hasil pemeriksaannya meragukan, dikategorikan ke dalam glioma nonspesifik (NOS). Peraturan penamaan yang serupa juga berlaku untuk glioma difus dengan fenotip oligodendroglial dan campuran (Wesseling and Capper, 2018). GBM secara fenotipik tergolong dalam glioma astrositik (Weller *et al.*, 2015). Berdasarkan karakteristik molekular, GBM terbagi menjadi tiga jenis, yaitu GBM IDH-*wildtype* (GBM primer), GBM IDH-*mutant* (GBM sekunder), dan GBM NOS (Louis *et al.*, 2016; Wesseling and Capper, 2018).

Berdasarkan studi oleh Wahyuhadi tahun 2021, dari 1.285 pasien tumor di RSUD Dr Soetomo, jenis tumor otak paling sering ditemukan adalah *Tumor of Meninges* (36.88%), *Tumor of Neuroepithelial Tissue* (35.9%), *Tumors of Sellar Region* (12.66%), *Tumor of cranial paraspinal nerves* (5.97%), *Metastatic Tumor* (4,09%), *Local extension from regional tumor* (2,27%), *Germ cells tumor* (1,03%) *Lymphoma and hematopoietic neoplasm* (0,71%), dan *Cyst and tumor-like lesion* (0,45%) (Wahyuhadi *et al.*, 2021). Glioblastoma menyumbang 5.3% dari total kasus tumor otak dan 41.8% dari seluruh kasus Glioma. Pada anak, tumor pada regio sella (pituitari dan kraniofaringioma), embrional/ primitif/ medulloblastoma, dan tumor sel germinal merupakan tumor yang paling sering ditemukan (Wahyuhadi, 2020; Wahyuhadi, 2010).



Gambar 8. Diagram distribusi tumor otak (Wahyuhadi *et al.*, 2021)

Glioma dengan Prognosis yang Buruk

Mayoritas publikasi terkait glioma membahas tentang *high-grade glioma*, terutama GBM. GBM adalah salah satu jenis *high-*

grade glioma dan merupakan jenis yang paling ganas. Studi terkait karakteristik, prognosis, dan terapi glioma banyak bersumber dari studi GBM, sehingga pada orasi ini mayoritas pembahasan juga akan saya sarikan dari publikasi dan pengalaman tatalaksana tentang GBM.

Pasien GBM meskipun dengan terapi yang adekuat, bertahan rata-rata kurang dari 2 tahun (Wahyuhadi *et al.*, 2010, Witthayanuwat *et al.*, 2018). Sebuah publikasi pada tahun 2021 tentang statistik tumor otak dan sistem saraf pusat menyebutkan bahwa di Amerika Serikat, angka *5-year-survival rate* pada kasus GBM hanya sebesar 7%. Statistik terkait *survival* pada pasien GBM di Indonesia belum bersumber dari penelitian berskala besar. Data dari Rumah Sakit Khusus Kanker Dharmas di Jakarta pada periode 2015 – 2017 menyebutkan bahwa *median survival* untuk penderita *high-grade glioma* hanya selama 12 bulan (Hendrojogi and Wilopo, 2018).

Survival time untuk orang dewasa di bawah usia 70 tahun dengan *Highgrade* glioma tanpa terapi dilaporkan selama 3–4,5 bulan (Brodbelt *et al.*, 2015). Sementara itu, pasien yang menjalani prosedur biopsi dan kemoterapi, baik dengan ataupun tanpa radioterapi, memiliki *survival time* rata-rata sekitar 8-10 bulan. *Two-Year* dan *Five-Year Survival rate* masing-masing dilaporkan sebesar 27–31% dan 7–10% dengan terapi maksimal yang melibatkan terapi pembedahan, radiasi dan kemoradioterapi (Stupp *et al.*, 2009, Bjorland *et al.*, 2021).

Survival rate yang rendah sampai saat ini, menjadi fokus tantangan bagi *Neurosurgeon* tentang patofisiologi atau karsinogenesis dan tatalaksana GBM di masa depan. GBM yang belum dapat disembuhkan secara total sampai saat ini, mengharuskan pasien dan keluarganya mendapatkan edukasi terkait prognosis. Edukasi yang baik pada pasien juga perlu dijelaskan mengenai manfaat terhadap *survival time*, terutama

pada pasien lanjut usia dan mereka yang memiliki *performance status* yang buruk (Bjorland *et al.*, 2021; Perry *et al.*, 2017)

Selama beberapa dekade terakhir, *survival time* dan *survival rate* pada pasien dengan GBM telah meningkat, meskipun belum signifikan. Jika dibandingkan beberapa dekade yang lalu, manajemen terapi yang terbaik dengan berkembangnya teknologi untuk manajemen GBM saat ini adalah kombinasi kemoradioterapi dan *gross total resection* yang memiliki rata-rata penambahan *survival time* hingga 14 bulan. (Bjorland *et al.*, 2021; Delgado-López and Corrales-García, 2016)

Modalitas radioterapi diketahui memperpanjang *survival time* hingga rata-rata 12 bulan, dan paling efektif pada pasien lansia. Penggabungan dengan kemoterapi akan menambah *survival rate* hingga rata-rata 14 bulan (Delgado-López and Corrales-García, 2016). Sementara itu, prosedur reseksi tumor bisa menambah *survival time* seseorang dari 6 hingga 10 bulan. Prosedur reseksi sendiri memiliki keuntungan untuk mengurangi efek masa, dan memastikan diagnose, namun tidak mungkin melakukan total reseksi, karena sifat tumor ganas ini *local infiltrative* dan area otak adalah struktur penting yang harus dipertahankan karena vitalitas fungsi neurologisnya (Bjorland *et al.*, 2021; Schucht *et al.*, 2014).

Perkembangan Terapi Pembedahan Pada Kasus Glioma

Tujuan dari pembedahan pada kasus glioma adalah mencapai *safe maximal resection with neurologic preservation*, yaitu reseksi semaksimal mungkin dengan defisit neurologis paska pembedahan yang seminimal mungkin. Sehingga kualitas hidup pasien tetap terjaga. Tujuan pembedahan ini akan lebih sulit tercapai tanpa penunjang yang baik, karena sifat biologis infiltratif glioma yang mengharuskan reseksi melebihi batas tumor yang tampak secara radiologis dan upaya mempertahankan fungsi

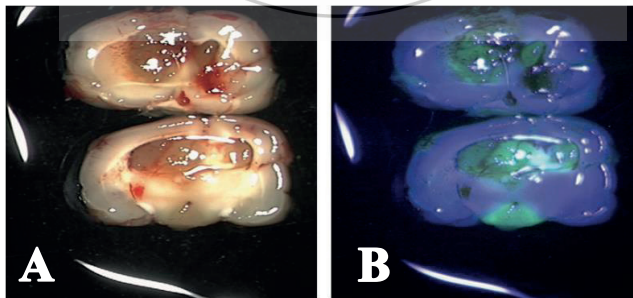
area otak. Ini merupakan tantangan besar bagi Neurosurgeon dan fasilitas kesehatan (Bonosi *et al.*, 2023). Pada kasus satu, walaupun sudah teknik mikroskopis yang kita lakukan dan hasil operasi secara mikroskopis tumor dapat tereksisi, namun dalam 3 bulan timbul tumor residiv pada area yang sama. Kasus ke dua dengan teknik operasi awake surgery, brain mapping yang presisi, fungsi neorologis dapat dipertahankan namun pasien tetap harus menjalankan terapi radiasi dan khemoterapi untuk meningkatkan survival rate nya. Pada case ke 4 kondisi pasien gawat darurat, karena penambahan masa tumor dan edema sekitarnya. Secara radiologis tumor dapat tereksisi total namun pasien tetap menjalani terapi tambahan radio-khemoterapi.

Penunjang operasi pada kasus glioma salah satunya adalah teknologi ***brain mapping*** dan ***intraoperative monitoring***. Teknologi ini memungkinkan identifikasi dan pemetaan struktur dan fungsi otak. Teknik ini meliputi penggunaan *functional MRI* (fMRI), magnetoensefalografi (MEG), elektrokortikografi intraoperatif (ECoG), dan *cortical stimulation mapping* (CSM). *Brain mapping* dan *intraoperative monitoring* memungkinkan dokter bedah saraf untuk menghindari area *eloquen* sehingga tidak terjadi defisit neurologis yang berat pada pasien (Al-Adli *et al.*, 2023; Duffau, 2016)

Kraniotomi ***Awake Surgery*** adalah teknik operasi, yang mana saat dilakukan reseksi tumor pasien dalam kondisi sadar. Kondisi yang tetap sadar memungkinkan pasien untuk menjalani instruksi dengan melakukan gerakan-gerakan tertentu dan dapat diwawancarai. *Awake Surgery* memberikan keuntungan, yaitu deteksi menghindari defisit neurologis yang terjadi jika operator mendekati area *eloquen*. Dengan teknik *awake surgery* maka tingkat reseksi akan lebih baik, risiko defisit baru yang rendah dan kelangsungan hidup yang lebih panjang. Untuk menentukan lokasi tumor secara presisi kita menggunakan **Neuronavigasi**

(Bukhari and Shamim, 2020). Di RSUD Dr Soetomo semua teknik operasi ini sudah lama dilakukan.

Penggunaan mikroskop operasi bukan merupakan hal baru di bidang bedah saraf, penggunaan mikroskop dalam ruang operasi merupakan standar penting dalam pelaksanaan operasi glioma yang aman. Penggunaan mikroskop akan semakin baik jika ditunjang dengan beberapa modalitas seperti **fluoresensi intraoperatif** (Stummer *et al.*, 2006). Penggunaan *intraoperative Fluorescence* bermanfaat untuk mengetahui batas eksisi tumor saat operasi. Akumulasi preferensial dari *fluorophore protoporphyrin IX* (PpIX) dalam jaringan tumor setelah pemberian prekursor *5-aminolevulinic acid* (5-ALA), menghasilkan manfaat sebagai bantuan intraoperatif yang baik selama reseksi glioma. Batas tumor akan nampak lebih jelas. Mikroskop operasi diadaptasi untuk memungkinkan penerangan bidang operasi dengan cahaya ungu-biru, dan mengoptimalkan penggunaan identifikasi batas batas sel tumor yg harus di eksisi. (Stummer *et al.*, 2006, Andreas Raabe, *et al.*, 2019). Mikroskop ini sudah tersedia di RSUD Dr Soetomo, hanya floresennya yang perlu izin untuk mendatangkan dari luar negeri.



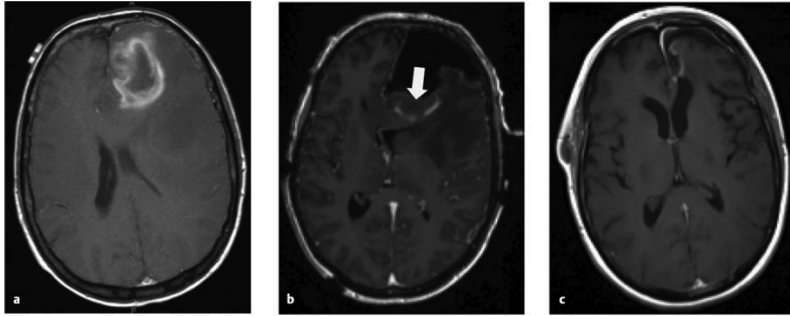
Gambar 9. A) gambar pada mikroskop cahaya di area otak yang terdapat tumor setelah di injeksikan Fluoresensi. B) Bidang pandang yang sama di bawah eksitasi cahaya biru, menunjukkan area tumor mudah dibedakan (Stummer *et al.*, 2006, Andreas Raabe, *et al.*, 2019)

Mikroskop yang digunakan untuk operasi glioma terus mengalami kemajuan, diantaranya adalah kehadiran ***Confocal Imaging Microscope***. Mikroskop jenis ini dapat memberikan pencitraan tiga dimensi dengan resolusi tinggi pada jaringan hingga tingkat seluler. Hal ini memungkinkan ahli bedah saraf untuk memvisualisasikan batas tumor dan membedakan antara sel tumor dan sel sehat selama operasi (Andreas Raabe, *et al.*, 2019).

Kemajuan teknik operasi di bidang bedah saraf lainnya, adalah penggunaan **Neuro Navigasi**. Operasi otak memerlukan persyaratan untuk orientasi yang sempurna, presisi yang ekstrim, dan minimal invasif. Neuronavigasi adalah alat yang penting untuk ahli bedah saraf karena memberikan panduan gambar selama prosedur bedah. Reseksi glioma menggunakan neuronavigasi dapat maksimalkan luas reseksi dan peningkatan kelangsungan hidup, serta pengurangan insiden kecacatan (Rainer Wirtz *et al.*, 2000, Andreas Raabe, *et al.*, 2019). **Hal inipun sudah kita lakukan di RSUD Dr Soetomo.**

Teknologi penunjang selanjutnya yang saat ini berkembang pesat adalah ***intraoperative MRI***. Adanya *intraoperative MRI* meningkatkan kemungkinan tercapainya *safe maximal resection* sehingga diharapkan menurunkan rekurensi dan morbiditas (Bernstein and Berger, 2014; Nimsky *et al.*, 2001). Perangkat ini sedang dalam perencanaan pengadaan di RSUD Dr. Soetomo.

Intraoperative ultrasound (IOUS). IOUS melibatkan penggunaan pencitraan ultrasonik selama operasi untuk mendapatkan gambaran *real-time* otak dan memandu intervensi bedah. Teknologi ini membantu dalam mengidentifikasi batas tumor, menilai kedalaman invasi tumor, dan mendeteksi jaringan tumor residu. IOUS meningkatkan akurasi bedah dan dapat membantu mencapai reseksi tumor maksimal (Schwartz *et al.*, 1999)



Gambar 10. a) Menunjukkan MRI preoperatif dengan kecurigaan suatu GBM, b) *intraoperative* MRI menunjukkan masih adanya sisa tumor, sehingga reseksi tumor dapat dilanjutkan, c) MRI post operatif menunjukkan tumor telah tereseksi normal secara maksimal (Bernstein and Berger, 2014).

Teknologi ***Intraoperative radiation therapy*** (IORT) melibatkan pemberian radiasi langsung ke lokasi tumor selama operasi. IORT membantu dalam menargetkan sel tumor residu atau tumor yang sulit dijangkau sambil meminimalkan paparan radiasi pada jaringan sehat. Penggunaan IORT dapat meningkatkan kontrol tumor lokal dan meningkatkan hasil pengobatan secara keseluruhan (Delaney *et al.*, 2007).

Penunjang operasi glioma yang tersedia di RSUD Dr. Soetomo saat ini adalah *Neuronavigasi*, *Surgical Microscop*, *Microsurgery*, *Awake Surgery*, dan *Intraoperative Monitoring*, *Steriotaksis*. Masih ada beberapa penunjang operasi lainnya yang suatu hari dapat diwujudkan penggunaannya untuk menjadikan RSUD Dr. Soetomo pusat pelayanan glioma yang komprehensif dan mutakhir. Saya optimis bahwa pada tahun-tahun yang akan datang, semangat dalam pelayanan dari sejawat Neurosurgeon, Neurologi, Neuroradiologi, Neuropathologi serta bidang-bidang ilmu terkait lainnya, akan menjadi penggerak utama untuk peningkatan pelayanan glioma di RSUD Dr. Soetomo. Sehingga kita bersama

dapat mencapai tujuan akhir, yaitu meningkatkan *survival rate* pasien-pasien glioma. Namun sebenarnya yang paling penting adalah Sumber Daya Manusia Yang Handal, Kompeten, Empati dan Bersahabat sehingga RSUD Dr Soetomo dapat berperan dalam mewujudkan pelayanan yang aman, bermutu tinggi dan mandiri, serta dapat sebagai pusat Pendidikan Neuroonkologi yang menghasilkan anak didik yang *Excellence with Morality*.

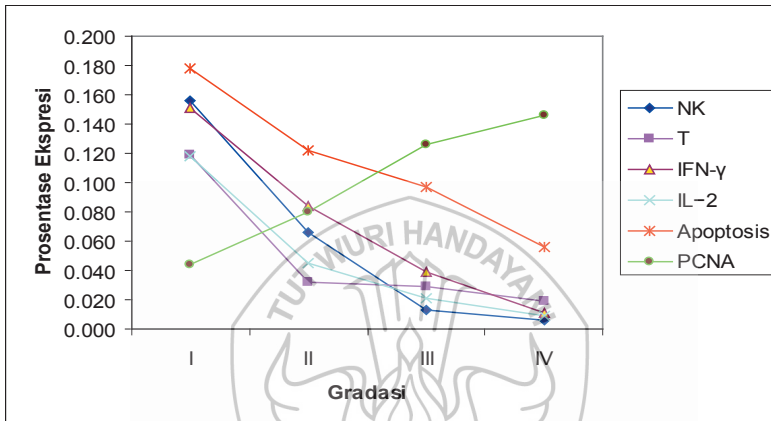
Perkembangan Terapi Non-Pembedahan Pada Glioma

Terdapat berbagai modalitas non pembedahan yang berkembang, diantaranya **Kemoradioterapi, Imunoterapi, *targeted therapy*, dan terapi medan listrik**. Temozolamide merupakan kemoterapi standar untuk Glioma. Agen kemoterapi ini secara cepat dan lengkap diabsorpsi setelah pemberian per oral serta mencapai konsentrasi puncak di plasma dalam waktu satu jam. Temozolomide diberikan bersamaan dengan radioterapi (*concomitant therapy*) yang dilanjutkan dengan terapi adjuvan pada pasien yang baru pertama kali terdiagnosis GBM, namun dapat pula digunakan sebagai terapi tunggal pada kasus GBM *recurrent*. (NCCN, 2020)

Radioterapi paska operasi meningkatkan kualitas hidup pasien dalam beberapa aspek seperti penurunan gejala dan perbaikan fungsi neurologis. Studi yang dilakukan oleh Mohammed, Dinesan, dan Ajayakumar pada tahun 2022 pada pasien dengan GBM yang menjalani reseksi maksimal dilanjutkan kemoradioterapi dan adjuvant temozolomide selama 6 bulan menunjukkan *one-year survival rate* sebesar 30% dan *two-year survival rate* sebesar 6,7%. Hingga saat ini, kemoterapi temozolamide dan radioterapi masih menjadi standar terapi GBM (Mohammed *et al.*, 2022).

Modalitas terapi non-pembedahan lainnya yang mengalami kemajuan pesat adalah **Imunoterapi**. Sistem imun sangat mempengaruhi dan dipengaruhi oleh pertumbuhan Glioma.

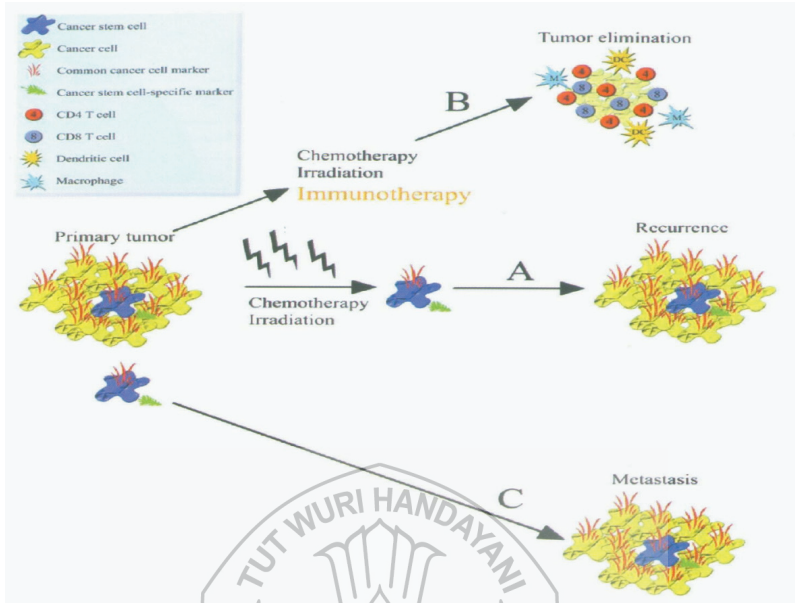
Riset yang kami lakukan tahun 2010 menunjukkan bahwa makin aktif sistem imun, maka tranformasi maligna glioma makin rendah. Demikian juga sebaliknya. Sel dan sistem imun yang aktif dalam survailan terhadap glioma adalah NK cell (*Natural Killer Cell*), T cell (limfosit T) dan Interleukin -2 (IL-2) serta Interferon Gamma (Wahyuhadi, 2020a).



Gambar 11. Ekspresi Sel Imunosurvilan NK, Sel T, IL-2, IFN- γ dan Apoptosis serta PCNA (Wahyuhadi *et al.*, 2010) Gradasi.

Hasil riset tersebut menyokong bahwa, imunoterapi memiliki prospek untuk lebih di kembangkan sebagai suatu modalitas terapi yang menjanjikan pada Glioma. Hal ini sesuai dengan teori dari Imunoterapi Kanker *Stemcell* dari Lepisto.

Problem besar yang dihadapi Glioma adalah angka kekambuhan yang sangat tinggi. Hal tersebut dikarenakan adanya "*Cancer Neural Stemcell*" yang tidak dapat dimatikan oleh radioterapi maupun khemoterapi apalagi oleh tindakan operasi. Hanya sel imun atau proses imunosurvailan tubuh sendiri yang mampu medeteksi dan melakukan eradikasi sel ganas yang berasal dari *Cancer Stem Cell* (Sanai *et al.*, 2011). Namun tantangan



Gambar 12. Konsep imunoterapi kanker sel Punca (*Stem Cell*) oleh Lepisto, *et al.* 2007.

yang harus kita hadapi adalah Glioma memiliki karakter sebagai berikut:

Karakter pertama, kemampuan glioma untuk mengubah sifat makrofag (salah satu sel imun) dan mikroglia menjadi protumorigenik dan tidak mampu menghasilkan sitokin atau interleukin proinflamasi yang poten, sehingga tidak membahayakan kelangsungan hidup sel glioma. Makrofag dan mikroglia yang direkrut ke dalam *microenvironment* glioma ini disebut dengan *Tumor-Associated Macrophage (TAM)* (*NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* (NCCN Guidelines), 2022).

Karakter kedua, glioma punya kemampuan untuk mengganggu sel dendritik, sehingga antigen sel glioma tidak dapat dikenali sel T dan sel B (Jackson *et al.*, 2011; Steinman, 2007).

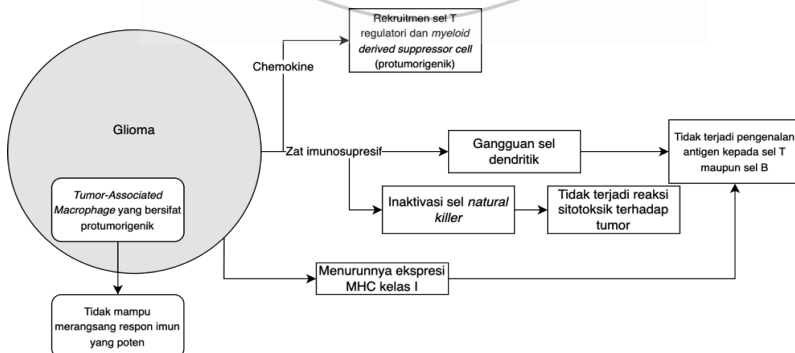
Karakter ketiga, kemampuan glioma dalam memodifikasi ekspresi *major histocompatibility complex* (MHC). MHC kelas I berfungsi untuk memaparkan antigen pada permukaan sel, sehingga penurunan ekspresi MHC kelas I menyebabkan sel tumor semakin sulit dikenali oleh sistem imun (Arifianto *et al.*, 2023)

Karakter keempat, kemampuan glioma menghambat sel *Natural killer* (NK) dengan bantuan TGF- β . Hal ini menyebabkan (1) inaktivasi sel NK, (2) penurunan proliferasi sel NK, dan (3) perubahan sel NK menjadi sel pro-tumor yang bersifat *innate* (Beier *et al.*, 2012; Crane *et al.*, 2010; Eisele *et al.*, 2006).

Karakter kelima, kemampuan glioma merekrut sel T yang bersifat immunosupresif dengan menggunakan chemokine CXCL8. Masuknya sel T yang bersifat immunosupresif, seperti sel T regulatori dan *myeloid-derived suppressor cells* (MDSC), memperkuat kemampuan glioma dalam menurunkan proliferasi dan aktivasi sel T (Bronte, 2009; Cripps and Gorham, 2011)

Karakter keenam, kematian sel T sitotoksik yang diinduksi oleh sel T regulatori.

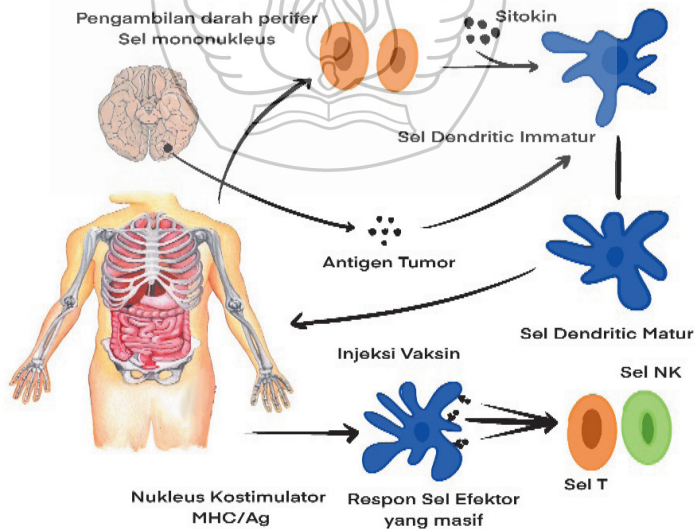
Secara keseluruhan, karakter immunosupresif glioma tersebut terangkum dalam skema di bawah ini.



Gambar 13. Karakter Imunosupresif Glioma (Eisemann and Wechsler-Reya, 2022; Fecci *et al.*, 2006)

Karakter-karakter unik yang dimiliki oleh glioma tersebut *immune escape*, merupakan dasar ilmu yang harus ditemukan pemecahannya sehingga imunoterapi menjadi pilihan untuk terapi glioma. Namun harapan masih terbuka. Pendekatan utama modalitas imunoterapi untuk glioma dengan mengembangkan imunoterapi aktif dan imunoterapi pasif (Han *et al.*, 2012; Patel and Pardoll, 2015).

Salah satu imunoterapi aktif yang dikembangkan dalam terapi glioma adalah **vaksinasi sel dendritik**. Prinsip dari vaksinasi sel dendritik adalah dengan mengeksploitasi kemampuan sel dendritik dalam mempresentasikan antigen tumor terhadap sel imun. Sel dendritik yang telah disensitisasi terhadap antigen glioma kemudian digunakan sebagai vaksin yang diinjeksikan pada pasien, sehingga diharapkan memicu respon imun terhadap glioma (Wang Xiaowen, 2015). Metode ini dapat diperjelas pada skema di bawah ini.



Gambar 14. Strategi imunoterapi berbasis sel dendritik (Wang Xiaowen, 2015)

Metode imunoterapi aktif selanjutnya adalah **vaksinasi DNA**. Pada modalitas imunoterapi ini, dilakukan vaksinasi menggunakan plasmid yang dirancang untuk menghasilkan gen yang mengkode antigen tumor, sehingga memunculkan atau menambah respon imun terhadap glioma. Saat ini vaksin DNA masih terbatas pada penelitian fase klinis I atau II, sedangkan vaksin sel dendritik sudah ada yang disetujui penggunaannya pada manusia (Frederico *et al.*, 2021). Penelitian meta analisis terbaru tentang modalitas terapi Glioblastoma menggunakan *Active Immunotherapy*, dapat meningkatkan peluang kelangsungan hidup pasien untuk GBM, walaupun belum signifikan secara statistik. Terlepas dari hal tersebut, studi ini memberikan sebuah harapan untuk modalitas terapi Glioblastoma di masa depan, walaupun diperlukan lebih banyak studi RCT berkualitas tinggi (Wahyuhadi *et al.*, 2022).

Imunoterapi pasif untuk glioma juga telah dikembangkan. ***Lymphokine Activated Killer (LAK) Immunotherapy***. Imunoterapi berbasis sel LAK pada dasarnya adalah imunoterapi yang menggunakan sel *Natural Killer* (NK). Sel NK pasien dengan glioma diambil dan dikembangkan *ex vivo*, untuk kemudian diberikan kembali pada pasien. Penggunaan sel LAK dapat membunuh sel glioma yang mampu menghindari sel NK (Morimoto *et al.*, 2023).

Targeted therapy merupakan salah satu modalitas terapi glioma yang juga mulai banyak diteliti. *Targeted therapy* diharapkan dapat mengeradikasi tumor secara selektif sehingga kerusakan jaringan otak sekitar dapat dihindari. Beberapa metode yang dipakai adalah: *targeted therapy* dengan kemoterapi, pemberian terapi melalui BBB dan *blood tumor-barriers*, inovasi radioterapi untuk destruksi selektif dari tumor, teknik destruksi tumor secara lokal, *tumor growth inhibitors*, dan terapi sel atau gen (Jain, 2018).

Analisis molekuler dari perubahan genetik pada glioma sangat penting dalam pengembangan *targeted therapy*. Contoh biomarker yang diteliti untuk menjadi target terapi pada glioma adalah mutasi gen EGFRVIII yang ditargetkan oleh vaksin EGFR rindopepimut, dan amplifikasi PDGFRA yang ditargetkan oleh dasatinib penghambat PDGFR (Jain, 2018).

Selain kemoradioterapi, imunoterapi, dan *targeted therapy*, terdapat terapi yang relatif baru yaitu *tumour-treating fields* (TTF) yang bekerja dengan prinsip medan listrik. Modalitas terapi ini telah disetujui oleh FDA di Amerika Serikat untuk digunakan pada kasus GBM rekuren. Medan listrik diketahui dapat menyebabkan efek anti mitosis pada sel GBM, merangsang autofagi sel GBM, mengganggu *repair* DNA, merangsang imunitas antitumor, dan meningkatkan permeabilitas sel tumor. Penggunaan TTF sebagai terapi ajuvan bersama dengan kemoradioterapi diketahui memperpanjang *survival* pasien GBM (Rominiyi *et al.*, 2021)

Tantangan Pengembangan Penatalaksanaan Glioma di Indonesia

Hadirin yang terhormat,

Manipulasi imunologi dan kompleksnya perubahan biomolekuler yang dimiliki oleh glioma menjadikan penyakit ini sangat sulit ditangani. Sehingga “*Malignant Glioma remain one of Greatest Challenges in oncology to day*” Dalam usaha tatalaksana glioma, banyak tantangan yang harus kita selesaikan. Sampai saat ini Glioma grade 4, *Glioblastoma Multiforme* (GBM) masih merupakan “*the Most Divasting Deadliest of Human Cancer*”. Sifatnya yang sangat Agresif, *Highly Invasive, Neurological Destructive and Usually Recur despite Treatment*. Hal ini diperlukan SDM yang handal dan sarana penunjang yang lengkap.

Tantangan lain di Indonesia adalah sistem rujukan rumah sakit yang memberlakukan sistem rujukan berjenjang dengan pembiayaan prospektive berdasar Ina-CBG. Dimana *unit cost* pelayanan tidak selalu tercukupi oleh klaim BPJS yang berdasar coding dan *grouping diagnostic* dan Tindakan. 70-80 % pasien adalah peserta BPJS. Ini membuat pasien tidak tertangani dengan cepat dan menghambat pengembangan pelayanan karena kendala biaya.

Phenomena banyaknya angka rujukan menuju ke faskes tersier, membuktikan bahwa banyak fasilitas yang belum tersedia atau pembiayaan yang tidak tercukupi di level rumah sakit sekunder. Peraturan BPJS Kesehatan tahun 2014 menjelaskan bahwa jumlah rujukan pasien di FKTP tidak boleh melebihi 15% dari total kunjungan pasien BPJS setiap bulannya, namun kenyataan angka rujukan mencapai 27% dari puskesmas ke faskes lanjutan (Luti *et al.*, 2012).

Sistem rujukan pasien dirasakan masih tidak efektif dan efisien, masih banyak masyarakat belum terlayani, akibatnya penumpukan pasien luar biasa di rumah sakit besar tertentu. Pemahaman masyarakat tentang alur rujukan sangat rendah sehingga tidak jarang mereka kebingungan dalam mengurus administrasi.

Fasilitas penunjang kesehatan di Indonesia masih perlu ditingkatkan untuk dapat memberikan tatalaksana yang optimal bagi pasien Glioma. Sebagai contoh, alat MRI yang berperan krusial untuk proses diagnostik Glioma, jumlahnya masih sangat terbatas dan hanya tersebar di RS pemerintah maupun RS Swasta besar di Indonesia. Fasilitas ini masih tergolong mahal, sehingga hanya tertanggung sebagian oleh BPJS. Akibatnya Rumah sakit yang melayani sesuai dengan perkembangan ilmu dan teknologi terkini harus menanggung pembiayaannya.

Fasilitas penunjang lain seperti mikroskop untuk operasi, alat ini jumlahnya jauh lebih sedikit lagi. Sehingga tidak banyak RS yang bisa melakukan operasi untuk pasien dengan Glioma dengan lige artis. Hal ini berdampak pada menumpuknya antrian pasien yang menunggu jadwal operasi di RS tersier khususnya di Soetomo. Walau terdapat beberapa RS satelit yang memiliki fasilitas, seringkali pasien tidak dapat dioperasi di fasilitas tersebut karena mengalami kendala pembiayaan.

Pembiayaan pada kasus glioma menjadi salah satu yang perlu dipertimbangkan. Berkaca dari rumah sakit yang kami koordinasikan, di tahun 2022. Bahwa dari 53 kasus glioblastoma, tercatat 36 kasus yang dilakukan tindakan operasi *craniotomy*, terjadi disparitas negatif lebih dari 30% antara tarif In-CBG dan *unit cost* yang seharusnya dikeluarkan. Rumah sakit harus mengeluarkan biaya 30% lebih besar dari klaim BPJS. Hal ini menjadi kendala bagi setiap rumah sakit yang ingin mengembangkan pelayanan pada tumor otak. Kerjasama seluruh *stakeholder*, Kementerian Kesehatan, Persi, Arsada, BPJS dan organisasi profesi penting, agar terciptanya pelayanan paripurna. Sehingga masyarakat, dan seluruh tenaga kesehatan serta kemajuan Ilmu-Teknologi kesehatan akan memberikan manfaatnya.

Kerja sama dan kesadaran bersama ini muntlak, bila tidak, maka kemajuan tatalaksana Glioma di Indonesia hanyalah mimpi belaka.

Hadirin yang saya hormati,

Sebagai seorang dokter spesialis bedah saraf, kami tidak hanya perlu memahami teknik operasi saja, tetapi juga harus menguasai ilmu dasar seperti biomolekuler, anatomi fisiologi, imunologi, infeksi dan tatalaksananya serta manajemen rumah

sakit. Hal ini akan membuat kita bisa melihat masalah lebih komprehensif dan Insya Allah dapat mencari jalan keluar yang mengubah suatu yang *Impossible menjadi I am possible*.

Hadirin yang saya hormati,

Susunan saraf atau otak, hanya merupakan 2 % dari seluruh berat badan kita. Namun otak mendapat 20 % dari sirkulasi darah kita, yang membawa oksigen dan nutrisi. Artinya betapa penting organ ini di jaga keutuhan dan fungsinya. Tuhan telah menjaga otak kita dengan menempatkan dalam satu rongga yang kuat, terlindungi oleh tulang yang keras. Otak kita punya kemampuan menyimpan memori, merasakan dan mengolah data yang masuk, menganalisis dan menghasilkan suatu konsep. Otak kita terus berkembang mulai saat pembuahan sampai kita berumur sekitar 18 tahun. Artinya konsep kehidupan banyak terbentuk, pada apa yang masuk menjadi memori pada rentang usia tersebut. Perhatikanlah pikiranmu, artinya pilih yang baik yang masuk dalam memori otak kita, utamanya saat otak kita dalam perkembangan itu. Karena pikiran akan mempengaruhi perbuatan. Perbuatan akan menjadi kebiasaan, kebiasaan akan membentuk karakter. **Dan karakter akan mempengaruhi masa depan.** Demikian pesan filosof Dalai Lama.

Otak orang dewasa diperkirakan terdiri dari 10 triliun sel neuron dan sel penyangga. Sel Penyangga atau sel Glia, 10-15 kali lebih banyak dari sel neuron. Hubungan khas antara sel penyangga glia dengan sel saraf atau neuron tidak ada di organ lain. Sel Penyangga memberi nutrisi, menjaga keutuhan dan fungsi neuron. Otak adalah *Privilege Site*. Setiap area memiliki fungsi masing-masing dan saling terhubung dan terkait. Betapa penting kita menjaganya. Sel neuron yang rusak dan mati tak akan bisa kembali hidup, namun otak yang rusak bisa memperbaiki

fungsinya, ada kemampuan plastisitas yang diperankan oleh *Neural Stemcell* dalam otak. Kualitas manusia tergantung dari otaknya. Namun di sana ada ancaman yang akan merusak segalanya bila kita tidak serius menanganinya. Terdapat setidaknya 10 macam tumor otak, namun yang paling merusak dan mematikan adalah GLIOMA. Mari kita sama sama memberikan perhatian lebih pada penyakit ini.

Hadirin yang saya muliakan,

Kesimpulan dan Langkah lanjut yang dapat kita ambil dari isi orasi tentang Glioma ini adalah bahwa tumor otak Glioma, sampai saat ini belum ditemukan metode tatalaksana yang efektif dan efisien. Teori onkogenesis Glioma terutama *Glioblastoma Multiforme (GBM)* sampai saat inipun belum dapat secara tepat mengungkap seluruh misteri yang mendasari munculnya GBM pada seseorang penderita. Pendekatan secara Genomik maupun Proteinomik masih terbuka luas untuk dilakukan riset-riset biomolekuler yang lebih mendalam.

Teknik operasi Glioma sangat spesifik sesuai dengan karakteristik dan keadaan umum penderita. Namun yang terpenting adalah kompetensi Bedah Saraf sebagai operator untuk melakukan eksisi tumor, dengan prinsip **“mengambil semaksimal mungkin sel tumor tanpa atau sesedikit mungkin menimbulkan kecacatan neurologis”**. Ketersediaan alat kesehatan dan alat habis pakai untuk proses diagnostik dan terapeutik adalah penting. Namun penguasaan dan ketrampilan teknis operator jauh lebih penting. *The tool with the fool is always the Fool*. Oleh karenanya peningkatan pengetahuan, ketrampilan dan sikap bagi bedah saraf sangatlah diperlukan. Pelatihan, workshop, fellow dan pendidikan sub spesialis neuroonkologi

muntlak diperlukan dan dilakukan, dengan bekerja sama dengan pusat-pusat pelayanan dan pendidikan yang telah maju.

Berdasar teori onkogenesis dan respon tubuh terhadap munculnya Glioma, serta perjalanan penyakitnya maka, penanganan yang komprehensif multi disiplin sangat di perlukan. Rumah Sakit atau pusat pelayanan harus membentuk suatu tim yang solid. Tim setidaknya terdiri dari Neuroradiologi, Neuroonkologi, Neurosurgical Oncology, Neuropathologi, Neurorehabilitasi dan perawat mahir pelayanan sistem saraf. Sistem pelayanan mulai dari gawat darurat, instalasi diagnostik radiologi dan laboratorium, perawatan intensive (*Neurologic Intensive Care Unit*), kamar operasi dan ruang pulih sadar harus terintegrasi sebagai suatu sistem dengan misi yang sama. Dukungan manajemen pasien yang mengacu pada keselamatan pasien dan mutu layanan, rantai penyediaan (*supply chain*) obat dan alat kesehatan yang baik, serta pembiayaan yang rasional merupakan suatu keharusan yang tidak bisa ditawar.

Riset riset klinis yang bertujuan pengembangan tatalaksana Glioma berbasis molekuler harus menjadi perhatian kita. Terapi berbasis target spesifik telah dilakukan di beberapa pusat riset Glioma. Immunoterapi perlu dikembangkan baik dalam riset dasar maupun riset klinis dan ke depan merupakan harapan yang paling optimis dapat meningkatkan angka harapan hidup penderita glioma. Pusat pelayanan yang dapat secara komprehensif melakukan semua hal diatas akan menjadikan pusat pelayanan yang baik dan *excellence* dalam tatalaksana tumor otak. Hanya pusat pelayanan yang baik dan *excellence*, akan menjadi pusat pendidikan yang menghasilkan tenaga kesehatan yang *excellence with morality*.

Hadirin yang saya hormati,

Sebelum mengakhiri pidato pengukuhan ini, perkenankanlah saya sekali lagi memanjatkan puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Kuasa, Allah SWT atas anugerah dan karunia yang tidak terhingga bagi saya dan keluarga, sehingga saya dapat meraih jabatan Guru Besar dalam ILMU BEDAH SARAF di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga (Unair).

Pada kesempatan ini saya ucapkan terima kasih dan penghargaan kepada semua pihak yang telah memberikan perhatian, doa, bantuan, dan kerjasama sehingga saya bisa mencapai jabatan akademik tertinggi ini.

Secara khusus dan tulus, ucapan terima kasih saya sampaikan:

Kepada Universitas Airlangga yang telah menerima saya menjadi mahasiswa kedokteran pada tahun 1983. RSUD Dr Soetomo dan fakultas kedokteran Universitas Airlangga yang telah menerima saya sebagai PPDS Ilmu penyakit Bedah Saraf, tahun 1994. SMF/Departemen Ilmu Bedah Saraf RSUD Dr Soetomo/Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah menerima saya sebagai staf medik dan pengajar pada tahun 2000. Kepada PPS Universitas Airlangga yang telah menerima saya sebagai mahasiswa S3 Ilmu Kedokteran, tahun 2007. Kepada Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, yang telah menerima saya sebagai Mahasiswa S2 Ilmu Manajemen Perumahsakitan, tahun 2021. Kolegium Ilmu Bedah Saraf, yang telah memberikan gelar konsultan Neuroonkologi pada tahun 2015.

Kepada Pemerintah Republik Indonesia melalui Menteri Pendidikan Kebudayaan Riset dan Teknologi Republik Indonesia, Bapak Nadiem Anwar Makarim, BA.,MBA. dan segenap jajaran Kemendikbudristek RI, tim Reviewer Guru Besar. Terima kasih

atas persetujuannya pengangkatan saya sebagai Guru Besar di bidang Ilmu Bedah Saraf.

Kepada Ketua majelis Amanat Universitas Airlangga, Dr. Sunarto, SH., MH beserta jajaran MWA Universitas Airlangga.

Kepada yang terhormat Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Muhammad Nasih, S.E., MT., Ak. CMA., para Wakil rektor, Prof. Dr. Muhammad Madyan, S.E., M.Si., M.Fin; Prof. Dr. Bambang Sektiari Lukiswanto, drh., DEA; Prof. Dr. Ni Nyoman Puspaningsih, dra., M.Si; Prof. Muhammad Miftahussurur, dr., M.Kes., SpPD-KGEH., Ph.D, Terima kasih sebesar besarnya, telah menyetujui pengusulan saya sebagai Guru Besar. Semoga Allah SWT selalu memberikan keberkahanNya.

Kepada yang terhormat Ketua Senat Akademik Universitas Airlangga, Prof. dr. Djoko Santoso, Ph.D., SpPD K-GH., FINASIM dan Sekretaris senat Prof. Dr. Mustain Mashud, M.Si, ketua Komisi sumber daya dan infrastruktur senat Prof. Dr. Soetoyo, dr. Sp,U (K) beserta seluruh anggota senat, terima kasih atas persetujuan pengusulan guru besar saya. Semoga Allah selalu memberikan Kesehatan dan Rahmatnya.

Kepada Pemerintah Propinsi Jawa Timur. Yang terhormat Ibu Gubernur Jawa Timur, Ibu Dra. Hj Khofifah Indar Parawansa, M.Si, terima kasih Ibu atas kepercayaannya kepada saya untuk mengkoordinir Rumah Sakit Soetomo. Ajaran Ibu akan terus saya ingat dan jalankan, bahwa pemimpin itu harus menjaga Jiwa yang dipimpin, menjaga Martabat, menjaga Harta dan menjaga Kehormatan Instansi yang dipimpin. Semoga Ibu Gubernur dan seluruh keluarga selalu mendapat Rahmat dan Perlindungan Allah SWT. Kepada Bapak Soekarwo dan Ibu Nina Soekarwo, Gubernur Jawa Timur periode tahun 2009 hingga 2019, matur suwun Bapak-Ibu atas suri tauladan yang telah diajarkan pada kami. Pesan Bapak, dalam mengkoordinir institusi sebesar RS Soetomo, Sumber Daya Manusia dan Urusan Finansial harus

benar benar dikendalikan dan menjadi perhatian utama. Semoga Allah selalu memberikan Kesehatan dan perlindungan kepada Bapak-Ibu dan seluruh keluarga. Kepada Bapak Wakil Gubernur, Bapak Dr. Emil Elestianto Dardak, terima kasih atas bimbingan dan arahnya. Kepada Bapak Drs. Saifullah Yusuf, wakil Gubernur periode tahun 2009-2019, matur suwun atas arahan dan bimbingannya. Semoga Bapak- Ibu dan seluruh keluarga selalu sehat dan mendapat perlindunganNya. Kepada Bapak Sekretaris Daerah, Bapak Adhy Karyono, A.KS., M.AP, terima kasih atas arahan dan bimbingannya. Bapak Sekda periode yang lalu, Bapak Dr. Ahmad Soekardi, Bapak Dr. Ir. Heru Tjahyono, M.M, terima kasih atas arahan dan bimbingannya. Semoga Bapak dan Ibu beserta seluruh keluarga selalu dalam Lindungan Allah SWT. Kepada Bapak Asisten, Staf Ahli, kepala OPD dan Direksi RS se Jawa Timur, terima kasih atas doa, kerjasama dan perhatiannya. Semoga Allah SWT selalu memberikan kesehatan, petunjuk dan perlindunganNya.

Kepada yang terhormat Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG (K), Para Wakil Dekan, Dr. Achmad Chusnu Romdhoni, dr. Sp.THT-KL(K)., FICS; Dr. Hanik Badriyah Hidayati, dr. Sp.S (K); Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes, yang telah menyetujui pengusulan Guru Besar saya di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Terima kasih dan kita selalu kompak, sehat dan selalu dalam LindunganNya.

Kepada yang terhormat ketua BPF Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. H. Nasronudin, dr., Sp.PD K-PTI., FINASIM, dan Prof. Dr. Kuntaman, dr. M.S., Sp.M(K); Prof. Dr. David Perdana Kusuma, dr., Sp.BP(K); Prof. Viskasari Pintoko Kalajati, dr., M.Kes., PA(K)., PhD. Bapak Koko Sri Mulyo, drs., M.Si Sekretaris Universitas Airlangga, Direktur Sumber Daya Manusia Unair, Dr. Endang Dewi Masithah, Ir. MP dan seluruh

staf, terima kasih atas dukungannya pada proses pengusulan Guru Besar saya. Semoga Allah SWT memberikan RahmatNya.

Kepada Jajaran Direksi RSUD dr. Soetomo, Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., Sp.KK., FINSADV., FAADV., MARS yang selalu menyemangati dan membantu proses pengusulan Guru Besar saya, Dr. Ahmad Suryawan, dr., Sp.A (K), Ibu Primada Kusumaninggar, drg., M.Kes., MARS; Bapak Tjipto Prasetyo, Ak. Terima kasih atas doa dan kerja samanya. Semoga Allah SWT selalu melindungi kita. Kepada Bapak pendahulu Direktur RSUD Dr. Soetomo, Prof. Karyadi, dr. Sp.An (Alm) yang telah memberikan kesempatan dan wejangan kepada saya tentang pentingnya keselamatan pasien sejak saya resmi sebagai PPDS Bedah Saraf, beliau memberikan kenangan baju seragam dokter dan hadiah pada saya. Terima kasih atas izin pembelajaran saya, sehingga saya menjadi konsultan Bedah Saraf dan jenjang akademik tertinggi ini, kami berhutang dengan RSUD Dr. Soetomo. Prof. Dikman Angsar, dr., Sp.OG (K), Prof. Abdus Syukur, dr., Sp.B(K).Dig; Dr. dr. Slamet Riyadi Yoewono. MPH, dr. Dodo Anondo, MPH dan Bapak saya dr. Harsono, dan para Wakil Direktur pendahulu. Terima kasih atas semua upayanya meletakkan dasar-dasar yang kuat dalam membangun Soetomo menuju Rumah sakit Pendidikan yang aman, bermutu dan terjangkau, serta doa dan perhatiannya kepada kami semuanya. Semoga sehat dan selalu mendapat RidloNya.

Kepada Ketua Dewan pengawas RSUD Dr Soetomo Dr Hartono Tanto. MARS, semua anggota Dewas, semua sejawat saya di manajemen RSUD Dr. Soetomo, Kepala Bidang, Kepala Bagian, Kepala Seksi, Koordinator, Instalasi, Unit, KSM, Komite, Kaper, Karu dan Seluruh karyawan Soetomo. Terima kasih atas perhatian, Kerjasama dan Kesetiaan serta semangat kawan kawan semua, sehingga saya bisa mempersiapkan Guru Besar ini. Semoga kita selalu dalam LindunganNya.

Kepada sejawat saya Prof. Dr. Anang Endaryanto, dr. Sp.A(K), MARS dan Alm Prof. Dr. Hendrian Dwi Koloso dr. Sp.M (K), Dr. Reza Ranuh dr. Sp.A (K). Terima kasih atas kerja samanya selama di manajemen Soetomo.

Kepada Prof. Dr. Fedix A. Rantam, Drh; Prof. Dr. Abdul Hafid Bajamal, dr., Sp.BS(K); Dr. Imam Susilo, dr., Sp.PA(K). Terima kasih atas bimbingan dan arahnya selama saya menjalani pendidikan Doktorat hingga selesai.

Kepada Prof. Tjitjik Sri Tjahjandarie, PhD; Prof. Dr. Dwi Setyawan, S.Si., M.Si., Apt; Prof. Dr. Anita Yulianti, drg., M.Kes; Prof. Dr. Widji Soeratri, DEA., Apt. Terima kasih atas bantuan dan arahnya dalam proses Guru Besar saya.

Kepada Guru, senior dan sejawat saya di KSM Ilmu Bedah Saraf, Alm Prof. Basuki Wiryowijoyo, dr., Sp.BS yang telah banyak memberikan tauladan dalam kehidupan saya. Alm. Prof. Sajid Darmadipura, Sp.BS terima kasih atas Ilmu dan tauladan ketelitiannya. Alm. Prof. Dr Umar Kasan, dr., Sp.BS terima kasih atas Ilmu dan tauladan semangat dan perhatiannya terhadap sesama. Prof. Dr. Abdul Hafid Bajamal, dr., Sp.BS(K) terima kasih atas Ilmu dan tauladan terus maju dan pengabdianya. Dr. Agus Turchan, dr., Sp.BS(K); Dr. M. Arifin Parenrengi, dr., Sp.BS (K); Dr. Eko Agus Subagyo, dr., Sp.BS(K); Dr.Wihasto, dr., Sp.BS(K); Dr. Asra Al Fauzi, dr., Sp.BS(K); Dr.Rahadian Indarto Soesilo, dr., Sp.BS(K); Dr. Muhammad Faris, dr., SpBS(K); Dr. Nursetyawan Soeroto, dr., Sp.BS(K); Dr. Irwan Barlian Immanoel Haq, dr., Sp.BS(K); Dr. Tedy Apriawan, dr., Sp.BS (K); Heri Subianto, dr., Sp.BS(K) dan Pandu Wicaksono, dr., Sp.BS(K) terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya yang penuh perhatian. Kepada seluruh karyawan dan tendik di KSM/Dept Bedah Saraf, Bak. Retno, Bak Lita, mas Rendi dan semuanya, terima kasih atas bantuan dan kerja samanya.

Kepada semua Guru Besar, Senior, Guru-Guru saya, teman sejawat di semua KSM/Dept Ilmu Bedah RSUD Dr. Soetomo/FK Unair, Prof. Dr. Puruhito, dr., SpTKV, Prof. Soenarto, dr., Sp.B-KL, Prof. Saifullah Noor, dr., Sp.BP, Iskandar Ali dr., SpB-Onk, Dr.Sahudi, dr., Sp.BKL Prof. Dr. Dwikora, dr., Sp.OT; Prof.Dr. Ferdiansyah, dr., Sp.BOT; Dr. Tarmono, dr., Sp.BU; Dr. Wahyu Jati Kusuma, dr., Sp.BU dan seluruh senior teman sejawat di bagian Bedah. Terima kasih atas bimbingan, tauladan dan kerjasamanya, dari masa saya PPDS sampai sekarang.

Kepada semua Guru-guru saya mulai TK Pertiwi, SD Brenggolo 2, SMP negeri 2, SMA negeri 2 Kediri, Fak. Kedokteran Unair, Paska Sarjana Unair, Fakultas Kesehatan Masyarakat UMY Yogyakarta. Terima kasih atas kesempatan dan bimbingannya mulai TK sampai saya mendapatkan jenjang akademik tertinggi. Harapan dan doa selalu kami panjatkan ke hadirat Allah SWT bagi kemudahan dan perlindungan beliau semuanya.

Hadirin yang saya hormati :

Pada kesempatan ini izinkan saya, untuk menghaturkan terima kasih yang tak terhingga dan selalu panjatkan doa ke hadirat Allah SWT, untuk Ibunda Almarhum, Ibu Soekarti Partomo, yang sangat saya bakti dan cintai. Yang telah melahirkan dan mendidik saya penuh cinta kasih, penuh perjuangan. Masih terngiang dalam ingatan, saat saya diterima di Fakultas Kedokteran Unair tahun 1983, hitungan matematika tidak mungkin keluarga kami mampu membiayai, namun dengan penuh percaya diri Ibu bilang... *Teruskan sekolahmu Le, engko pasti ono dalam.....* Doa Ibu didengar Allah SWT. Alhamdulillah, hari ini sudah sampai pada puncak akademik, namun Ibu sudah lebih dahulu menghadap kehadiratNya. Semoga Ibu damai dan bahagia di hadapan Allah SWT. Berbagai beasiswa dari pemerintah dan Unair

telah kami terima... Bapak Rektor, **kami berhutang pada Unair.** Kemudahan ini semoga dinikmati juga oleh generasi penerus kita, yang ingin maju namun mengalami keterbatasan biaya. Memang kita tidak selalu bisa membangun masa depan untuk generasi penerus, namun kita selalu bisa membangun generasi penerus untuk masa depan. Kepada Ayah Almarhum Bapak Partomo, saya selalu panjatkan doa ke hadiratNya semoga Ayah mendapat ketenangan dan damai di hadapanNya. Terima kasih atas mendidik saya, mengajarkan tentang kesetiaan pada agama, negara, dan pimpinan. Satya Ha Prabu.

Kepada Ibu Soerying Adiningrat, Bulik saya, yang telah memberikan perhatian, kasih sayang dan bantuan selama saya menjadi mahasiswa kedokteran di surabaya. Hari ini Kakak saya, Suryadani Suring Adiningrat SH dan Mas Arif SH, dapat hadir, terima kasih. Bakti saya pada bulik Suring Adiningrat dan kakak kakak semua.

Kepada Bapak Mertua dan Ibu Mertua, Almarhum Bapak Drs. R. Soedjoko S dan ibu Ibenoen Herstiati. Terima kasih atas kasih sayangnya selama ini. Semoga Allah SWT selalu memberikan yang terbaik buat Papa dan Mama.

Kepada Istri dan ke tiga anak-anakku, yang sangat saya sayangi dan kasihi. Diah Hari Soeryaningtyas, dr., Sp.S, Adhyanti. dr., Satrio Muhammad, ST., M.Sc, Muhammad Gazi Yasargil, S.Ked. Maafkan suamimu dan papa yang selama ini terlalu sedikit waktu untuk kalian. Terima kasih curahan perhatian dan kasih sayangnya, semoga Allah Tuhan Yang Maha Esa selalu melindungi dan memberikan yang terbaik bagi kita. Masih ada waktu panjang untuk berkarya, mari terus bersyukur dan berbuat kebajikan dari nikmat yang Tuhan Allah SWT berikan.

Kepada seluruh saudara saya, Bak Narti dan keluarga, Bambang dan keluarga, Kukuh dan keluarga, Woro dan keluarga, Wahyu dan keluarga, Bowo dan keluarga, Nunun dan keluarga,

Bambang Hari dan keluarga, Niko dan keluarga, Nino dan keluarga. Terima kasih atas perhatian dan sayang kalian, semoga Ayah-Ibu yang sudah di hadapan Allah SWT tenang dan damai melihat kita dalam kebahagiaan ini. Kepada seluruh keluarga Bulik-Pak Lik, sepupu, Ipar, para keponakan dan seluruh keluarga besar Mangunsari, terima kasih tak terhingga atas kasih sayang dan keakraban selama ini. Semoga kita selalu dalam LindunganNya.

Kepada kawan kawan Angkatan 83. FK Unair, Angkatan 2007 Paska Sarjana Unair, Manajemen Perumahsakitan UMY th 2021 dan kawan kawan Bedah Saraf seluruh Indonesia, kawan kawan di PERSPEBSI, YKI cabang Jawa Timur, PERSI, ARSADA, terima kasih atas keakraban dan saling bantu di antara kita selama mini.

Kepada para Direktur dan karyawan RS Katholik RKZ dan RS Premier, Surabaya, di mana saya bekerja. Terima kasih atas kesempatan dan kerjasama yang indah selama ini.

Kepada para pasien saya yang telah memberikan segalanya bagi kami. Terima kasih atas kepercayaannya kepada saya sebagai dokter, untuk berbuat kebajikan dan membina hubungan kemanusiaan yang mulia. Semoga keberadaan saya di saat bapak-ibu membutuhkan, memberikan manfaat dan kebaikan.

Demikian pidato orasi saya. Terima kasih atas kesabaran Bapak-Ibu semuanya. Tiada gading yang tak retak, mohon maaf atas kesalahan dan kekurangan kami.

Wabillahi Taufik wal Hidayah

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

REFERENSI

- Al-Adli, N.N., Young, J.S., Sibih, Y.E., Berger, M.S., 2023. Technical Aspects of Motor and Language Mapping in Glioma Patients. *Cancers* 15, 2173. <https://doi.org/10.3390/cancers15072173>
- Ardhini, R., Tugasworo, D., 2019. Epidemiology of primary brain tumors in dr. Kariadi Hospital Semarang in 2015-2018. *E3S Web Conf.* 125, 16004. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/201912516004>
- Arifianto, M.R., Meizikri, R., Haq, I.B.I., Susilo, R.I., Wahyuhadi, J., Hermanto, Y., Faried, A., 2023. Emerging hallmark of gliomas microenvironment in evading immunity: a basic concept. *Egypt. J. Neurol. Psychiatry Neurosurg.* 59, 47. <https://doi.org/10.1186/s41983-023-00635-5>
- Beier, C.P., Kumar, P., Meyer, K., Leukel, P., Bruttel, V., Aschenbrenner, I., 2012. The cancer stem cell subtype determines immune infiltration of Glioblastoma. *Stem Cells Dev* 21. <https://doi.org/10.1089/scd.2011.0660>
- Bernstein, M., Berger, M.S., 2014. *Neuro-Oncology: The Essentials.*, Neurosurgery. Thieme Medical Publishers, Inc.
- Bjorland, L.S., Fluge, O., Gilje, B., Mahesparan, R., Farbu, E., 2021. Treatment approach and survival from glioblastoma: results from a population-based retrospective cohort study from Western Norway. *BMJ Open* 11, e043208. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043208>
- Bonosi, L., Marrone, S., Benigno, U.E., Buscemi, F., Musso, S., Porzio, M., Silven, M.P., Torregrossa, F., Grasso, G., 2023. Maximal Safe Resection in Glioblastoma Surgery: A Systematic Review of Advanced Intraoperative Image-Guided Techniques. *Brain Sci.* 13, 216. <https://doi.org/10.3390/brainsci13020216>
- Brodbelt, A., Greenberg, D., Winters, T., Williams, M., Vernon, S., Collins, V.P., (UK) National Cancer Information Network Brain Tumour Group, 2015. Glioblastoma in England: 2007-2011. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 51, 533–542. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.12.014>
- Bronte, V., 2009. Myeloid-derived suppressor cells in inflammation: uncovering cell subsets with enhanced immunosuppressive functions. *Eur J Immunol* 39. <https://doi.org/10.1002/eji.200939892>

- Bukhari, S.S., Shamim, M.S., 2020. Can awake glioma surgery be the new standard of care in developing countries? *Surg. Neurol. Int.* 11, 434. https://doi.org/10.25259/SNI_635_2020
- Crane, C.A., Han, S.J., Barry, J.J., Ahn, B.J., Lanier, L.L., Parsa, A.T., 2010. TGF- β downregulates the activating receptor NKG2D on NK cells and CD8+ T cells in glioma patients. *Neuro Oncol* 12. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nop009>
- Cripps, J.G., Gorham, J.D., 2011. MDSC in autoimmunity. *Int Immunopharmacol* 11. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.01.026>
- Delaney, T.F., Kepka, L., Goldberg, S.I., Hornicek, F.J., Gebhardt, M.C., Yoon, S.S., Springfield, D.S., Raskin, K.A., Harmon, D.C., Kirsch, D.G., Mankin, H.J., Rosenberg, A.E., Nielsen, G.P., Suit, H.D., 2007. Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 67, 1460–1469. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.11.035>
- Delgado-López, P.D., Corrales-García, E.M., 2016. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. *Clin. Transl. Oncol.* 18, 1062–1071. <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1497-x>
- Duffau, H., 2016. Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up. *Acta Neurochir. (Wien)* 158, 51–58. <https://doi.org/10.1007/S00701-015-2621-3>
- Eisele, G., Wischhusen, J., Mittelbronn, M., Meyermann, R., Waldhauer, I., Steinle, A., 2006. TGF- β and metalloproteinases differentially suppress NKG2D ligand surface expression on malignant glioma cells. *Brain* 129. <https://doi.org/10.1093/brain/awl205>
- Eisemann, T., Wechsler-Reya, R.J., 2022. Coming in from the cold: overcoming the hostile immune microenvironment of medulloblastoma. *Genes Dev.* 36, 514–532. <https://doi.org/10.1101/gad.349538.122>
- Fecci, P.E., Mitchell, D.A., Whitesides, J.F., Xie, W., Friedman, A.H., Archer, G.E., Herndon, J.E., Bigner, D.D., Dranoff, G., Sampson, J.H., 2006. Increased Regulatory T-Cell Fraction Amidst a Diminished CD4 Compartment Explains Cellular Immune Defects in Patients with Malignant Glioma. *Cancer Res.* 66, 3294–3302. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3773>

- Frederico, S.C., Hancock, J.C., Brettschneider, E.E., Ratnam, N.M., Gilbert, M.R., Terabe, M., 2021. Making a cold tumor hot: the role of vaccines in the treatment of glioblastoma. *Front. Oncol.* 11, 672508.
- Gareau, D.S., Li, Y., Huang, B., Eastman, Z., Nehal, K.S., Rajadhyaksha, M., 2008. Confocal mosaicing microscopy in Mohs skin excisions: feasibility of rapid surgical pathology. *J. Biomed. Opt.* 13, 054001. <https://doi.org/10.1117/1.2981828>
- Han, S.J., Zygourakis, C., Lim, M., Parsa, A.T., 2012. Immunotherapy for Glioma. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 23, 357–370. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2012.05.001>
- Hendrojogi, R.A., Wilopo, S.A., 2018. P01.128 Clinical epidemiology and risk factors for survival rate for high-grade glioma patients treated at the National Cancer Centre Hospital, Dharmais, Jakarta, Indonesia. *Neuro-Oncol.* 20, iii261. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy139.170>
- Hussain, S.F., Yang, D., Suki, D., Aldape, K., Grimm, E., Heimberger, A.B., 2006. The role of human glioma-infiltrating microglia/macrophages in mediating antitumor immune responses1. *Neuro Oncol* 8. <https://doi.org/10.1215/15228517-2006-008>
- Jackson, C., Ruzevick, J., Phallen, J., Belcaid, Z., Lim, M., 2011. Challenges in immunotherapy presented by the glioblastoma multiforme microenvironment. *Clin Dev Immunol* 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/732413>
- Jain, K.K., 2018. A Critical Overview of Targeted Therapies for Glioblastoma. *Front. Oncol.* 8, 419. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00419>
- Louis, D.N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W.K., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Kleihues, P., Ellison, D.W., 2016. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 131, 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Luti, I., Hasanbasri, M., Lazuardi, L., 2012. Kebijakan pemerintah daerah dalam meningkatkan sistem rujukan kesehatan daerah kepulauan di kabupaten Lingga Provinsi Kepulauan Riau. *J. Kebijak. Kesehat. Indones. JKKI* 1.

- Mohammed, S., Dinesan, M., Ajayakumar, T., 2022. Survival and quality of life analysis in glioblastoma multiforme with adjuvant chemoradiotherapy: a retrospective study. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 27, 1026–1036. <https://doi.org/10.5603/RPOR.a2022.0113>
- Morimoto, T., Nakazawa, T., Maeoka, R., Nakagawa, I., Tsujimura, T., Matsuda, R., 2023. Natural Killer Cell-Based Immunotherapy against Glioblastoma. *Int. J. Mol. Sci.* 24, 2111.
- Nimsky, C., Ganslandt, O., Kober, H., Buchfelder, M., Fahlbusch, R., 2001. Intraoperative magnetic resonance imaging combined with neuronavigation: a new concept. *Neurosurgery* 48, 1082–1089; discussion 1089–1091. <https://doi.org/10.1097/00006123-200105000-00023>
- Ostrom, Q.T., Bauchet, L., Davis, F.G., Deltour, I., Fisher, J.L., Langer, C.E., Pekmezci, M., Schwartzbaum, J.A., Turner, M.C., Walsh, K.M., Wrensch, M.R., Barnholtz-Sloan, J.S., 2014. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro-Oncol.* 16, 896–913. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou087>
- Ostrom, Q.T., Cioffi, G., Gittleman, H., Patil, N., Waite, K., Kruchko, C., Barnholtz-Sloan, J.S., 2019. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-Oncol.* 21, v1–v100. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150>
- Patel, M.A., Pardoll, D.M., 2015. Concepts of immunotherapy for glioma. *J. Neurooncol.* 123, 323–330. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1810-5>
- Perry, J.R., Laperriere, N., O’Callaghan, C.J., Brandes, A.A., Menten, J., Phillips, C., Fay, M., Nishikawa, R., Cairncross, J.G., Roa, W., Osoba, D., Rossiter, J.P., Sahgal, A., Hirte, H., Laigle-Donadey, F., Franceschi, E., Chinot, O., Golfopoulos, V., Fariselli, L., Wick, A., Feuvret, L., Back, M., Tills, M., Winch, C., Baumert, B.G., Wick, W., Ding, K., Mason, W.P., Trial Investigators, 2017. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 376, 1027–1037. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611977>

- Quail, D.F., Bowman, R.L., Akkari, L., Quick, M.L., Schuhmacher, A.J., Huse, J.T., Holland, E.C., Sutton, J.C., Joyce, J.A., 2016. The tumor microenvironment underlies acquired resistance to CSF-1R inhibition in gliomas. *Science* 352, aad3018. <https://doi.org/10.1126/science.aad3018>
- Rainer Wirtz, W.S., Albert, F.K., Schwaderer, M., Heuer, C., Staubert, A., Tronnier, V.M., Knauth, M., Kunze, S., 2000. The benefit of neuronavigation for neurosurgery analyzed by its impact on glioblastoma surgery. *Neurol. Res.* 22, 354–360. <https://doi.org/10.1080/01616412.2000.11740684>
- Rominiyi, O., Vanderlinden, A., Clenton, S.J., Bridgewater, C., Al-Tamimi, Y., Collis, S.J., 2021. Tumour treating fields therapy for glioblastoma: Current advances and future directions. *Br. J. Cancer* 124, 697–709.
- Sanai, N., Polley, M.-Y., McDermott, M.W., Parsa, A.T., Berger, M.S., 2011. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J. Neurosurg.* 115, 3–8. <https://doi.org/10.3171/2011.2.jns10998>
- Schucht, P., Seidel, K., Beck, J., Murek, M., Jilch, A., Wiest, R., Fung, C., Raabe, A., 2014. Intraoperative monopolar mapping during 5-ALA-guided resections of glioblastomas adjacent to motor eloquent areas: evaluation of resection rates and neurological outcome. *Neurosurg. Focus* 37, E16. <https://doi.org/10.3171/2014.10.FOCUS14524>
- Schwartz, R.B., Hsu, L., Wong, T.Z., Kacher, D.F., Zamani, A.A., Black, P.M., Alexander, E., Stieg, P.E., Moriarty, T.M., Martin, C.A., Kikinis, R., Jolesz, F.A., 1999. Intraoperative MR imaging guidance for intracranial neurosurgery: experience with the first 200 cases. *Radiology* 211, 477–488. <https://doi.org/10.1148/radiology.211.2.r99ma26477>
- Steinman, R.M., 2007. Dendritic cells: versatile controllers of the immune system. *Nat Med* 13. <https://doi.org/10.1038/nm1643>
- Stummer, W., Pichlmeier, U., Meinel, T., Wiestler, O.D., Zanella, F., Reulen, H.-J., 2006. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 7, 392–401. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70665-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70665-9)

- Stupp, R., Hegi, M.E., Mason, W.P., 2009a. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial 10.
- Stupp, R., Hegi, M.E., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Taphoorn, M.J.B., Janzer, R.C., Ludwin, S.K., Allgeier, A., Fisher, B., Belanger, K., Hau, P., Brandes, A.A., Gijtenbeek, J., Marosi, C., Vecht, C.J., Mokhtari, K., Wesseling, P., Villa, S., Eisenhauer, E., Gorlia, T., Weller, M., Lacombe, D., Cairncross, J.G., Mirimanoff, R.-O., European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, 2009b. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 10, 459–466. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
- Takhwifa, F., Aninditha, T., Setiawan, H., Sauriasari, R., 2021. The potential of metformin as an antineoplastic in brain tumors: A systematic review. *Heliyon* 7, e06558. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06558>
- Wahyuhadi, J., 2020a. Buku Ajar Ilmu Bedah Saraf - Manajemen dan Tatalaksana Pada Glioma.
- Wahyuhadi, J., 2020b. Implikasi klinis penggunaan imunoterapi pada kasus glioblastoma. Airlangga University Press.
- Wahyuhadi, J., 2010. Ekspresi NK-ligand, IL-2, IFN- γ Intratumoral dan Hubungannya Terhadap Agresivitas Astrositoma (Disertation). Airlangga, Surabaya.
- Wahyuhadi, J., Immadoel Haq, I.B., Arifianto, M.R., Sulistyono, B., Meizikri, R., Rosada, A., Sigit Prakoeswa, C.R., Susilo, R.I., 2022. Active Immunotherapy for Glioblastoma Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Control* 29, 107327482210794. <https://doi.org/10.1177/10732748221079474>
- Wahyuhadi, J., Raiyan Pratama, M.F., Zahra Wathoni, R.T., Basuki, H., 2021. The Indonesian Central Nervous System Tumors Registry (Ina-CTR) : 7 years result from single institution of primary brain tumor

- epidemiology. Indones. J. Neurosurg. 4. <https://doi.org/10.15562/ijn.v4i1.142>
- Wang Xiaowen, T.C., 2015. A Systemic Review of Clinical Trials on Dendritic-Cells Based Vaccine Against Malignant Glioma. *J. Carcinog. Mutagen.* 06. <https://doi.org/10.4172/2157-2518.1000222>
- Weller, M., Wick, W., Aldape, K., Brada, M., Berger, M., Pfister, S.M., Nishikawa, R., Rosenthal, M., Wen, P.Y., Stupp, R., Reifenberger, G., 2015. Glioma. *Nat. Rev. Dis. Primer* 1, 15017. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.17>
- Wesseling, P., Capper, D., 2018. WHO 2016 Classification of gliomas. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 44, 139–150. <https://doi.org/10.1111/nan.12432>
- Witthayanuwat, S., Pesee, M., Supaadirek, C., Supakalin, N., Thamronganantasakul, K., Krusun, S., 2018. Survival Analysis of Glioblastoma Multiforme. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 19. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.9.2613>



RIWAYAT HIDUP

A. Data Pribadi

Nama Lengkap	: Prof. Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS (K)., MARS
NIP	: 196406201990031007
Tempat/Tanggal Lahir	: Kediri, 20 - Juni - 1964
Agama	: Islam
Jenis Kelamin	: Laki - laki
Status Perkawinan	: Kawin
Nama Suami/Istri	: Diah Hari Suryaningtias, dr., Sp.S
Nama Anak	: Adhyanti, dr. Satrio Muhammad, ST. M.Sc Muhammad Gazi Yasargil, S.Ked
Pekerjaan	: Dokter Spesialis Bedah Saraf (Pegawai Negeri)
Golongan/Pangkat	: Pembina Utama Madya / IV. D
Jabatan Akademik	: Guru Besar Ilmu Bedah Saraf
Perguruan Tinggi	: Universitas Airlangga
Alamat	: Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8
Telp./Faks.	: 031 - 5501001
Alamat Rumah	: Manyar Indah V, No. 1 Surabaya
Telp./Faks.	: 031 – 5956085
Alamat e-mail	: joni.wahyuhadi@yahoo.com joniwahyuhadi@fk.unair.ac.id

B. Riwayat Pendidikan

Pendidikan Dasar, Menengah dan Tinggi (S1-S3)

- 1976 : Lulus Sekolah Dasar : SDN Brenggolo 2 Kediri, Jawa Timur
- 1979 : Lulus Sekolah Menengah Pertama: SMPN 2 Kediri, Jawa Timur
- 1983 : Lulus Sekolah Menengah Atas: SMAN 2 Kediri, Jawa Timur.
- 1989 : Lulus Dokter pada Fak, Kedokteran Unair, Surabaya.
- 2000 : Lulus Spesialis Bedah Saraf pada Dept. Ilmu Bedah Saraf. Fak. Kedokteran Unair - dr.Soetomo Hospital, Surabaya.
- 2010 : Lulus Program Doktor Pada Program Pascasarjana Unair Surabaya.
- 2023 : Lulus Program Pendidikan Magister Administrasi Rumah Sakit Pada Program Pascasarjana Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.

C. Pendidikan Tambahan: Pelatihan/Lokakarya/Simposium

- 2023 Pelatihan dan Bimtek Pengendalian Resistensi “Peranan manajemen rumah sakit dalam mendukung penerapan PGA – PPRA
- 2022 Participation Middle East (ME) + Brain Initiative Summit in Istanbul on July 2022 Uskudar University Turkey.
- 2022 Good Clinical Practice (GCP)
- 2021 Diklat K3RS bagi pimpinan RSUD Dr Soetomo.
- 2021 Diklat Patient Safety bagi pimpinan RSUD Dr Soetomo.
- 2021 Pelatihan Internasional Patient Safety Goals (IPSG)
- 2021 Pekan Ilmiah Tahunan dan Semiloka Nasional KARS 5 – 9 April 2021
- 2020 “Normal Pressure Hydrocephalus” Indonesian Neurosurgical Society
5 September 2020
- 2015 International Practicum on quality Improvement and Accreditation (Tokyo-Japan)
- 2015 Workshop on Stem Cell (Batch IX)
- 2015 The 6 th International spine society of minimal intervention in spine surgery.
- 2013 Basic Intracranial Neuroendoscopy. Workshop. Solo
- 2011 Skull Base Training, WFNS. Prof. Kawase. Surabaya.

- 2011 Endovascular Training for Trainer. Cipto Mangunkusumo Hospital. Jakarta
- 2011 High Speed Drill Course. Prof. Dr med, Makoto Nakamura. Surabaya
- 2008 Basic Oncology course and workshop modul B.Jakarta.
- 2008 Gamma Knife Perfetion course. Hongkong.
- 2008 Skull base internasional cadaver dissection course. Semarang.
- 2007 Course of Endocrine Analysis and molecular medicine. TDC. Surabaya.
- 2007 Neurosurgical Approaches course. NNI. Singapore.
- 2007 Asian Australasian Course in Pediatric Neurosurgery Part.1. Singapore.
- 2006 Midas Rex hand on by Medtronic. Jakarta.
- 2006 Endoscopic Microdiscectomy technique. Prof. Jean Destandau. Prancis.
- 2006 Endoscopic Surgery. Prof. Stave Gaaf. Hanouwer Jerman.
- 2004 Course of Cadaver dissection and cervical surgery. Surabaya.
- 2004 Pelatihan Buku ajar. Unair. Surabaya.
- 2003 Approaches to the Skull Base.Jakarta.
- 2003 Neuroendoscopy, Prof.Axel Perneczky.Kuala Lumpur Malaysia.
- 2003 Kursus Ilmu dasar kanker modul C dan D. Jakarta
- 2001 Advanced trauma life support. Surabaya.
- 2000 Basic and immunopathology on cancer .Yogyakarta.
- 2000 Minimally Invasive Neurosurgery course. Singapore.
- 1999 Basic microsurgery course. SGH Singapore.

D. Publikasi Karya Ilmiah Melalui Jurnal

1. Al Fauzi, A., Djatisoesanto, W., *et al.* (2017) 'A Rare Case of Repeated Migration and Transurethral Extrusion of Ventriculoperitoneal Shunt', *Journal of Pediatric Neurosciences*, 12(1), pp. 96–98. Available at: https://doi.org/10.4103/jpn.JPN_189_16.
2. Al Fauzi, A., Sumorejo, P., *et al.* (2017) 'Clinical Outcomes of Repeated Intraventricular Transplantation of Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Chronic Haemorrhagic Stroke. A One-Year

- Follow Up', *The Open Neurology Journal*, 11, pp. 74–83. Available at: <https://doi.org/10.2174/1874205X01711010074>.
3. Al Fauzi, A., Suryaningtyas, W., *et al.* (2017) 'Upward migration and peroral extrusion of a peritoneal shunt catheter: Case report and review of the literature', *Surgical Neurology International*, 8, p. 178. Available at: https://doi.org/10.4103/sni.sni_138_17.
 4. Aprianto, D. *et al.* (2021) 'Hydroxyurea for the Treatment of Recurrence and Unresectable Meningiomas: A Systematic Review', *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9, pp. 25–30. Available at: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.5596>.
 5. Arifianto, M.R. *et al.* (2023) 'Emerging hallmark of gliomas microenvironment in evading immunity: a basic concept', *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 59(1), pp. 1–14. Available at: <https://doi.org/10.1186/s41983-023-00635-5>.
 6. Artha, K.S.A. *et al.* (2022) 'Meningitis incidence in cranial base fracture: a systematic review and meta-analysis', *Bali Medical Journal*, 11(3), pp. 2003–2012. Available at: <https://doi.org/10.15562/bmj.v11i3.3906>.
 7. Aulia, N. (2014) *Effectiveness of Fosfomycin on Prevention of Surgical Site Infection of Closed Brain Injury Patients After Craniotomy in emergency UNit Dr. Soetomo Hospital*. GRAMIK (Graha Masyarakat Ilmiah Kedokteran).
 8. Dewata, L. *et al.* (2017) 'Hormonal Contraceptive Exposure and Risk Factors for Meningioma in Soetomo Hospital 2012–2016', *Advanced Science Letters*, 23, pp. 3291–3294. Available at: <https://doi.org/10.1166/asl.2017.9121>.
 9. Dustur, S. *et al.* (2022) 'Relationship Histopathology Grading of Meningioma with the Use of Medroxyprogesterone Acetate (MPA) as A Hormonal Contraceptive', *Pharmacognosy Journal*, 14(6s), pp. 938–941. Available at: <https://doi.org/10.5530/pj.2022.14.193>.
 10. Efendi, F. *et al.* (2023) 'Determinants of mortality risk among Indonesian patients with COVID-19'. F1000Research. Available at: <https://doi.org/10.12688/f1000research.109554.2>.
 11. al Fauzi, A. *et al.* (2016) 'Kernohan's notch syndrome in acute subdural hematoma: significance of coronal views of computed tomography scan imaging for emergent preoperative diagnosis', *International Journal of*

- Research in Medical Sciences*, pp. 3647–3649. Available at: <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20162348>.
12. al Fauzi, A. *et al.* (2020) ‘Case Report: Ventriculoperitoneal Shunt Catheter Migration and Transanal Extrusion in Persistent Vegetative State Adult Patient’, *Folia Medica Indonesiana*, 55, p. 322. Available at: <https://doi.org/10.20473/fmi.v55i4.17336>.
 13. Fauzi, A.A. *et al.* (2020) ‘Clinical Outcomes of MLC601 (NeuroAiDTM) in Traumatic Brain Injury: A Pilot Study’, *Brain Sciences*, 10(2), p. 60. Available at: <https://doi.org/10.3390/brainsci10020060>.
 14. Fauzi, A.A. *et al.* (2023) ‘Comparison of the Administration Route of Stem Cell Therapy for Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical Outcomes and Safety’, *Journal of Clinical Medicine*, 12(7), p. 2735. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm12072735>.
 15. Hapsari, D., Chalidyanto, D, and Wahyuhadi, Joni (no date) ‘The Influence of Seamless and Completeness Discharge Summary Filling To Suitability of Severity Level In Tertiary Referral Hospital’.
 16. Haq, I.B.I., Permana, A.T., *et al.* (2021) ‘Deadly complication of sacrificing superior petrosal vein during cerebellopontine angle tumor resection: A case report and literature review’, *Surgical Neurology International*, 12, p. 306. Available at: https://doi.org/10.25259/SNI_948_2020.
 17. Haq, I.B.I., Niantiarno, F.H., *et al.* (2021) ‘Lifesaving Decompressive Craniectomy for High Intracranial Pressure Attributed to Deep-Seated Meningioma: Emergency Management’, *Asian Journal of Neurosurgery*, 16(1), pp. 119–125. Available at: https://doi.org/10.4103/ajns.AJNS_179_20.
 18. Haq, I.B.I. *et al.* (2022) ‘Modified Transpetrosal-Transtentorial Approach for Resection of Large and Giant Petroclival Meningioma: Technical Nuance and Surgical Experiences’, *Journal of Neurological Surgery. Part A, Central European Neurosurgery*, 83(6), pp. 578–587. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731753>.
 19. Husna, N. *et al.* (2014) ‘Effectiveness of Fosfomycin On Prevention of Surgical Site Infection of Closed Brain Injury Patients After Craniotomy In Emergency Unit Dr. Soetomo Hospital’, in. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/EFFECTIVENESS-OF-FOSFOMYCIN-ON-PREVENTION-OF-SITE-Husna-Yulistiani/6f47af3695ba3d5a3da171ec63bb17fbb303d10a> (Accessed: 10 July 2023).

20. Immadoel Haq, I.B. *et al.* (2021) 'Corticosteroid Therapy for Brain Tumor Patients with Adrenal Insufficiency', *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9(F), pp. 31–35. Available at: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.5597>.
21. Joestandari, F. *et al.* (2019) 'The Influence of Perceived Quality, Sacrifice, and Value toward Customer Satisfaction at Inpatient Installation of Dr. Soetomo Hospital Surabaya, Indonesia', *Indian Journal of Public Health Research & Development*, 10. Available at: <https://doi.org/10.5958/0976-5506.2019.03850.6>.
22. Prakoeswa, C.R.S. *et al.* (2021) 'Mapping Survey of Community Satisfaction at an Academic Hospital in Surabaya'.
23. Prastikarunia, R. *et al.* (2021) 'Tranexamic acid to reduce operative blood loss in brain tumor surgery: A meta-analysis', *Surgical Neurology International*, 12, p. 345. Available at: https://doi.org/10.25259/SNI_19_2021.
24. Rantam, F.A. *et al.* (2015) 'Induced Monocytes-Derived HSCs (CD34+) with LPS Accelerated Homing Rat Bone Marrow-Mesenchymal Stem Cell (BM-MSCs, CD105) in Injured Pancreas', *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 8(5), pp. 333–344. Available at: <https://doi.org/10.4236/jbise.2015.85031>.
25. Sari, E., Suharjono, S. and Wahyuhadi, J. (2020) 'Monitoring Serum Creatinine, Blood Urea Nitrogen in Patients Brain Injury with Mannitol Therapy', *Folia Medica Indonesiana*, 56, p. 254. Available at: <https://doi.org/10.20473/fmi.v56i4.23406>.
26. Sari, E.A., Suharjono, S. and Wahyuhadi, J. (2020) 'Monitoring Serum Creatinine, Blood Urea Nitrogen in Patients Brain Injury with Mannitol Therapy', *Folia Medica Indonesiana*, 56(4), pp. 254–260. Available at: <https://doi.org/10.20473/fmi.v56i4.24588>.
27. Setiawati, Y., Mukono, H., *et al.* (2020) 'Is there an Effect of Serotonin on Attention Deficit Hyperactivity Disorder', *Indian Journal of Public Health Research & Development*, 11, p. 1745. Available at: <https://doi.org/10.37506/v11/i1/2020/ijphrd/194103>.
28. Setiawati, Y., Wahyuhadi, J., *et al.* (2020) *The Effect of Plumbum, Zinc and Zinc Ratio on Plumbum in Children's Temperament*.
29. Setiawati, Y. *et al.* (2021) 'Anxiety and Resilience of Healthcare Workers During COVID-19 Pandemic in Indonesia', *Journal of Multidisciplinary*

- Healthcare*, 14, pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S276655>.
30. Soegiarto, G. *et al.* (2022) 'Hypertension is associated with antibody response and breakthrough infection in health care workers following vaccination with inactivated SARS-CoV-2', *Vaccine*, 40(30), pp. 4046–4056. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.05.059>.
 31. Soegiarto, G. *et al.* (2023) 'Incidence of SARS-CoV-2 infection in hospital workers before and after vaccination programme in East Java, Indonesia – a retrospective cohort study', *The Lancet Regional Health - Southeast Asia*, 10. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.lansea.2022.100130>.
 32. Susilo, R.I. *et al.* (2021) 'Cytotoxicity test for the use of freeze-dried amniotic membranes against viability, proliferation, and apoptosis on brain cell culture: An in vitro study', *Interdisciplinary Neurosurgery*, 23, p. 100947. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.inat.2020.100947>.
 33. *The influence of completeness supporting examination and discharge summary procedure to suitability of severity level determination in tertiary referral hospital - ProQuest* (no date). Available at: <https://www.proquest.com/openview/819cc86288ca2e06ab06e89d795c64e1/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2042720> (Accessed: 10 July 2023).
 34. Utama, A.S. *et al.* (2022) 'Factors predicting complications, neurologic deterioration and mortality for patients with meningioma surgery: An observational study'. F1000Research. Available at: <https://doi.org/10.12688/f1000research.125428.1>.
 35. Wahyuhadi, J. *et al.* (2021) 'Therapy for patients with asymptomatic and mild cases of COVID-19 in Indonesia'. F1000Research. Available at: <https://doi.org/10.12688/f1000research.52833.1>.
 36. Wahyuhadi, J., Immadoel Haq, I.B., *et al.* (2022) 'Active Immunotherapy for Glioblastoma Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Cancer Control : Journal of the Moffitt Cancer Center*, 29, p. 10732748221079474. Available at: <https://doi.org/10.1177/10732748221079474>.
 37. Wahyuhadi, J., Efendi, F., *et al.* (2022) 'Association of stigma with mental health and quality of life among Indonesian COVID-19 survivors', *PLOS ONE*, 17(2), p. e0264218. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264218>.
 38. Wahyuhadi, J., Rusdi, F.P., *et al.* (2022) 'Clinical outcomes of COVID-19 patients with solid and hematological cancer: a meta-analysis and

- systematic review'. F1000Research. Available at: <https://doi.org/10.12688/f1000research.76143.1>.
39. Wahyuhadi, J. and Anab, A.C. (2007) 'Correlation Between Mutant p53 Protein Expression and Histopathological Grading in Astrocytoma Patients', 43(2).
 40. Wahyuhadi, J., Heryani, D. and Basuki, H. (2018a) 'Risk of meningioma associated with exposure of hormonal contraception. A case control study', *Majalah Obstetri & Ginekologi*, 26, p. 36. Available at: <https://doi.org/10.20473/mog.V26I12018.36-41>.
 41. Wahyuhadi, J., Heryani, D. and Basuki, H. (2018b) 'Risk of meningioma associated with exposure of hormonal contraception. A case control study', *Majalah Obstetri & Ginekologi*, 26, p. 36. Available at: <https://doi.org/10.20473/mog.V26I12018.36-41>.
 42. Wahyuhadi, J., Hidayah, N., and Qurratul Aini (2022) 'A Model of Performance Evaluation for Healthcare Workers Based on Satisfaction and Remuneration (Financial and Non-Financial)', *Folia Medica Indonesiana*, 58(4), pp. 364–370. Available at: <https://doi.org/10.20473/fmi.v58i4.38126>.
 43. Wahyuhadi, J., Wicaksono, P. and Notobroto, H.B. (2018) 'Clinical Outcome of Patients with Diffuse Axonal Injury Receiving Adrenocorticotropin Analogue at Dr. Soetomo Hospital', *Folia Medica Indonesiana*, 54, p. 222. Available at: <https://doi.org/10.20473/fmi.v54i3.10019>.

E. Penulisan buku

- 2022 Buku RSUD Dr Soetomo Melawan Pandemi
- 2022 Buku Referensi Ilmu Bedah Saraf Implikasi Klinis Penggunaan Modalitas Terapi Berbasis Radiasi Pada Kasus Meningioma (Buku Referensi Ilmu Bedah Saraf Berdasarkan Riset Dasar, Riset Klinis dan Riset Pustaka Sistematis Penulis)
- 2022 Buku Pedoman Remunerasi Era JKN RSUD Dr. Soetomo (Soetomo Skor)
- 2020 Buku Referensi Ilmu Bedah Saraf Implikasi Klinis Penggunaan Imunoterapi Pada Kasus Glioblastoma (Buku Referensi Ilmu Bedah Saraf Berdasarkan Riset Dasar, Riset Klinis dan Riset Pustaka Sistematis Penulis)

- 2020 Buku Ajar Bedah Saraf Pemeriksaan Fisik Dan Diagnostik Pada Glioma
- 2020 Buku RSUD Dr Soetomo Hospital Disaster Plan For Covid 19 Global Pandemi
- 2020 Buku Panduan Asesmen Kematian Penderita Covid 19 di Rumah Sakit – Edisi Pertama
- 2020 Buku Panduan Praktik Klinik (PPK) Corona Virus Disease (Covid-19) RSUD Dr Soetomo
- 2020 Buku Konsorsium Penelitian Covid 19 RSUD Dr Soetomo
- 2020 Buku covid 19 Pembelajaran Medis dan Sosial Pengalaman RSUD Dr Soetomo Provinsi Jawa Timur
- 2017 Pedoman Pelayanan Pendidikan dan Riset RSUD Dr. Soetomo 59 Buku
- 2014 Buku Pedoman Tatalaksana Cedera Otak (Guideline in Management of Traumatic Brain Injury)
- 2012 Buku Pintar Akreditasi 2012 RSUD Dr. Soetomo

F. Pembicara/Seminar/Kuliah Tamu 5 Tahun Terakhir

- 2023 Universitas UMY: Antisipasi RS Dalam menghadapi RUU Kesehatan (OBL) “Hospital-based Teaching vs University-based Teaching” 3 Juni 2023
- 2023 World Immunology Day (WID): “An Overview of Cancer and The Power of Immune to Treat Cancer” Kamis, 25 Mei 2023, AMEC Universitas Airlangga
- 2023 The 16th Asia Pacific Cervical Spine Society (APCSS) Meeting Saturday, 11 March 11th 2023: Bali Nusa Dua Convention Center “Characteristics of Cervical Spine Trauma in Tertiary Hospital Dr. Soetomo Surabaya” “Ethics in Service of Neurosurgery”
- 2023 MABI ke XXII Padang (Sabtu, 4 Maret 2023)II Padang (Sabtu, 4 Maret 2023) “Neurosurgery in Rural Hospital.
- 2023 Acara Pelatihan dan Bimtek Pengendalian Resistensi “Peranan manajemen rumah sakit dalam mendukung penerapan PGA – PPRA” 25 Februari 2023, Hotel Swiss Bellin Tunjungan

- 2023 Rapat Kerja Nasional PERSI. Materi "Implementasi Pemberian Clinical Privilage di RS" Harris Hotel Jl. Boulevard Jakarta Utara (18 Februari 2023)
- 2023 Sebagai Pembicara Pertemuan Ilmiah Tahunan PITSELNAS VII KARS, Materi "Tantangan dalam Membangun Rekam Medik Elektronik" 15 Februari 2023
- 2023 Membuka dan Memberikan Arahan "The 2nd PGA Expert Meeting" sebagai bentuk monitoring dan evaluasi implementasi PGA di RSDS 14 Februari 2023, Graha Sono Kembang Surabaya
- 2022 PERSI: Seminar Nasional XVIII PERSI Hospital Expo XXXIV Tahun 2022: "Peran *Leader* dalam Membangun Komunikasi Efektif di Rumah Sakit" Jakarta Convention Center. Kamis, 20 Oktober 2022
- 2022 Hotel Bumi Surabaya. HIFARSI "Peran Farmasi dalam Penggunaan Obat Rasional dan Pengendalian Biaya Kesehatan" Jumat, 9 September 2022
- 2022 FAONS (Federation of Asian-Oceanian Neuroscience Societies), "Perkembangan Neurosains di Indonesia dari sisi bedah saraf PERSPEBSI", Sabtu, 20 Agustus 2022
- 2022 "Peran Manajemen Rumah Sakit Dalam Mendukung Penerapan PGA", Sabtu, 23 Juli 2022, Hotel Swiss Belinn Tunjungan
- 2022 "Peran Manajemen Rumah Sakit Dalam Mendukung Penerapan PGA", Sabtu, 25 Juni 2022. Hotel Swiss Belinn Tunjungan
- 2022 "Etika dalam Penanganan Kasus Bedah Saraf" Kamis, 23 Juni 2022, Aula Lt. 2 Gedung AMEC
- 2022 FORBEST: "Tatalaksana Kegawatandaruratan Bedah Di Rumah Sakit Rujukan" Selasa, 21 Juni 2022 R. Oval IGD Lt. 4 RSDS
- 2022 PERSI: "Relevansi Akreditasi, Pengelolaan Mutu dan Penelitian Dalam Mendukung Keunggulan RS" Kamis, 9 Juni 2022 Grand City Convex
- 2022 Asian Medical Student Association (AMSA) National Leadership Training (NLT) 2022: "How to Lead in Emergency Situation: Lead with Confidence under Pressure Sabtu, 9 April 2022.
- 2022 PIT 25 PERSPEBSI: Pertemuan Ilmiah Tahunan Perhimpunan Spesialis Bedah Saraf Indonesia Ke-25 (PIT PERSPEBSI) "Patient Safety di Era BPJS". Kamis, 31 Maret 2022. Holiday Inn Kemayoran Jakarta

- 2022 Pelayanan Bedah Saraf yang Aman, Berkualitas dan Terjangkau
Kamis, 17 Maret 2022: IDI Pusat
- 2021 PERSI: Refleksi Akhir Tahun “Kesiapan Rumah Sakit untuk
Antisipasi Varian Omicron Menghadapi Libur Natal dan Tahun
Baru 19 Desember 2021
- 2021 Revitalisasi Layanan Farmasi Klinik di Era Pandemi Covid-19, “Nilai
Positif Pelayanan Farmasi di Rumah Sakit” Sabtu, 13 Nov 2021
- 2021 Patologi Klinik: “Program RSDS Dr Soetomo” 11 November 2021
- 2021 IKASMADA: Webinar Ikasmada Sehat: Kupas Tuntas “STROKE”
6 November 2021
- 2021 Majelis Ulama Indonesia: Webinar Seri Litaresi Pandemi ke-19 dengan
tema “Belajar dari Pahlawan Kesehatan di Mas Pandemi” Jumat,
5 November 2021
- 2021 PERSI Hospital Service Beyond Pandemi – Peluang, Tantangan dan
Masalah, 28 Oktober 2021
- 2021 Perang Melawan Corona Belum Usai, Kita Bisa Apa?: 4th Lentera
Media Grup, 14 Oktober 2021
- 2021 10 – 12 September 2021, ISMINS (International Society of Minimal
Invasive Techniques in Neurosurgery: “Patient & Safety”2
- 2021 2nd Asian Congress Of Neurological Surgeons “Indonesian Neurosurgery
Association, what should to do to anticipate the global medical service
issue”
- 2021 PIT PERSPEBSI XXIV “Covid 19 in Neurosurgery Issues”
- 2021 Perkumpulan Ilmiah Nasional (PIN): 00 – 09.30, “Cancer mangement
in era pandemic covid” Minggu, 23 Mei 2021, 09. Perkumpulan Onkologi
Indonesia
- 2021 “Mutasi Covid-19 dan Dampaknya Terhadap Pelaksanaan Vaksinasi
Masal dan Mandiri” 2021 BEM Fakultas Kesehatan Masyarakat
Universitas Airlangga.
- 2020 Webinar Etik Penelitian Kesehatan: FERCAP (The Forum for Ethical
Review Committees in the Asian and Western Pacific Region)
- 2020 Continuing Course Safety and Protection 2: Perlindungan Dokter
Spesialis Pada Kasus Emergency & Elektif Bedah Saraf, Jumat, 20
November 2020

- 2020 “Keterbukaan Informasi dan Edukasi Disiplin Sukses New Normal”
Senin, 13 Juli 2020, ISNU JATIM
- 2020 “Kolaborasi Gugus tugas jatim dan FK Unair melawan covid 19,
Sabtu, 20 Juni 2020
- 2020 “Diskusi Persiapan Pelayanan Bedah Saraf di Era New Normal”,
Sabtu, 30 Mei 2020. Surabaya
- 2019 The 3rd bipolar and other mood disorder symposium, “Mood, cognition
and Neurological Problems: Implementing Neuroscience Perspectives
for better education and society” 12 – 15 Juni 2019, Novotel Samator
Surabaya.
- 2019 The 3rd Bipolar and Other Mood Disorders Symposium, 15 Juni 2019
di Novotel Samator Surabaya.
- 2019 Etiology and pathophysiology of Emergency in Brain Tumor, 27 April
2019, di Aula Amec FK Unair
- 2019 Pelatihan Peningkatan Mutu, 27 April 2019 di Surabaya Suite
Hotel.
- 2019 “Pengendalian Resistensi Antimikroba Update versi 2019 (PPRA +
Review Audit Antibiotik), Surabaya 25 – 27 April 2019

G. Penelitian 5 Tahun Terakhir

- 2020 Profil data tumor otak RSDS periode 2012-2018
- 2021 Luaran Klinis Dari Berbagai Rute Administrasi Pada Terapi Sel Punca
Untuk Stroke Iskemik: Sebuah Tinjauan Sistematis
- 2021 Hydroxyurea Untuk Pengobatan Pada Meningioma Rekuren dan
Unresectable: Tinjauan Sistematis
- 2021 Tinjauan Sistematis Luaran Pasien Kanker Hematologis dibandingkan
Kanker Organ Solid Dengan Infeksi Covid-19
- 2022 Resiko Kejadian Meningitis Pada Fraktur Basis Kranii Tinjauan
Sistematis dan Meta Analisis
- 2022 Hubungan Kontrasepsi Hormonal dengan Risiko Kejadian Meningioma:
Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis
- 2023 Perbandingan Efek Dosis Manitol Rendah dan Tinggi Untuk Relaksasi
Parenkim Otak pada Operasi Tumor Otak
- 2023 Prediksi high grade meningioma melalui pemeriksaan MRI
preoperative

- 2023 Analisa Luaran Klinis Penggunaan Bevacizumab Pada Glioblastoma Kasus Baru: Tinjauan Sistematis dan Meta -Analisis
- 2023 Karakteristik Pasien Meningioma di Rumah Sakit Dr. Soetomo
- 2023 Prediksi High Grade Meningioma Melalui Preoperatif Imaging
- 2023 Neoadjuvan temozolomide pascaoperasi sebelum radioterapi dibandingkan radioterapi standar pada kasus glioblastoma: systematic review & meta-analysis
- 2023 Analisis Luaran Klinis Pasien Glioblastoma yang Mendapat Terapi Dendritic Cell Immunotherapy: Tinjauan Sistematis
- 2023 Perbandingan Clinical Outcome pada Pasien Kanker Solid dengan Kanker Hematologis Pasca Perawatan Covid-19 di Rsud Dr. Soetomo Surabaya 2020 – 2021
- 2023 Hubungan Penggunaan Telepon Seluler dan Risiko Tumor Otak: Meta Analisis
- 2023 Analisa luaran klinis penggunaan bevacizumab pada glioblastoma: tinjauan sistematis dan meta-analisis
- 2023 Penggunaan teknologi head up display augmented reality pada bidang bedah saraf: Tinjauan Sistematis
- 2023 Akurasi Diagnosa CT Scan dan MRI Kepala Terhadap Pemeriksaan Histopatologi Padameningioma Intrakranial di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya Periode 2016 – 2020
- 2023 Profil Pasien Tumor Infratentorial yang Dilakukan Tindakan Operasi di Rsud Dr. Soetomo Tahun 2014-2018 Optional: Luaran Pasien Tumor Infratentorial yang Dilakukan Tindakan Operasi di Rsud Dr. Soetomo Tahun 2014 – 2018
- 2023 Paparan Medan Listrik Lemah dengan Frekuensi Menengah Terhadap Viabilitas Kultur Kultur Sel Glia Secara In Vivo pada Terapi Glioblastoma
- 2023 Hubungan Paparan Medan Listrik Lemah dengan Frekuensi Menengah Terhadap Jaringan Otak Secara In Vivo Pada Aspek Keamanan dengan Pemeriksaan Kadar Serum Neutrofil Limfosit Rasio (NLR)
- 2023 Penggunaan Teknologi Augmented Reality pada perencanaan pre operasi ventrikulsotomy