

**PENGEMBANGAN
KEMOTERAPI NUTRISI KOMBINASI (KNK)
SEBAGAI KANDIDAT TERAPI KANKER
DI MASA MENDATANG**



Pidato

Disampaikan pada Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam Bidang Patologi Anatomi
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
di Surabaya pada hari Sabtu, tanggal 17 Januari 2015

Oleh

I KETUT SUDIANA



Printing by
Airlangga University Press (AUP)
OC 010/01.15/B65

Selamat Siang, Salam Sejahtera, Om Swastiastu

Yang terhormat,

Ketua, Sekretaris, dan Anggota Majelis Wali Amanat (MWA)
Universitas Airlangga,

Ketua, Sekretaris, dan Anggota Senat Akademik Universitas
Airlangga,

Rektor dan para Wakil Rektor Universitas Airlangga,

Para Guru Besar Universitas Airlangga dan para Guru Besar Tamu,
Pimpinan Universitas, Fakultas, Program Pascasarjana, Direktur
Direktorat, Lembaga, dan Pusat di lingkungan Universitas
Airlangga,

Para Teman Sejawat dan segenap Civitas Akademika Universitas
Airlangga, serta Bapak dan Ibu para undangan dan hadirin yang
saya muliakan.

Pada kesempatan yang berbahagia ini, marilah kita mengucapkan
rasa syukur yang dalam dan tulus kepada Ide Sanghyang Widhi
Wase yang telah memberikan keselamatan alam semesta beserta
isinya sehingga kita bisa berkumpul dengan keadaan sehat
walafiat baik jasmani maupun rohani pada mimbar terhormat
dalam rangka Sidang Pengukuhan Guru Besar Universitas
Airlangga.

Hadirin yang saya muliakan,

Melalui mimbar ini, perkenankanlah saya menyampaikan orasi
ilmiah yang bertumpu pada peranan Teknologi Laboratorium Medik
dalam upaya pengembangan terapi kanker di masa mendatang
menuju Airlangga *Excellence Research* dengan judul:

PENGEMBANGAN KEMOTERAPI NUTRISI KOMBINASI (KNK) SEBAGAI KANDIDAT TERAPI KANKER DI MASA MENDATANG

Hadirin yang saya hormati,

Lebih lanjut ditelaah mengenai judul di atas, tercermin suatu informasi ilmiah yang bersifat dasar (*basic science*) yang meliputi:

1. Konsep patobiologi molekuler kanker
2. Konsep metabolisme asam folat pada sintesis DNA
3. Konsep inhibisi dan pemanfaatan nutrisi pada sintesis DNA

Penyakit keganasan (*cancer*) merupakan suatu penyakit yang bersifat terminal karena angka kematian yang diakibatkannya sangat tinggi. Wahyuningsih (2012) melaporkan menurut data WHO pada tahun 2005 kematian akibat kanker sekitar 11 juta dan pada tahun 2030 diperkirakan kematian akibat kanker jumlahnya sekitar 17 juta. Berdasarkan laporan di RSUD Dr Soetomo Surabaya, angka kejadian kanker pada tahun 2002 mencapai 1500 orang, sedangkan tahun 2009 mencapai 22047 orang, dari jumlah tersebut 4563 orang merupakan penderita baru (Agus, 2010). Data tersebut menunjukkan bahwa angka kejadian penderita kanker setiap tahunnya nampak mengalami peningkatan.

Hal ini terjadi karena teori terjadinya kanker sangat banyak, sehingga teknologi pencegahan ataupun penanggulangannya sangat sulit. Teori terjadinya penyakit keganasan/kanker pada mulanya dikenal dengan teori *clonal mutation*. Teori ini menjelaskan bahwa terjadinya kanker karena adanya paparan mutagen eksogenus, seperti bahan kimia termasuk *benzophyrene*, *nitrosamine* yang banyak ditemukan pada bahan asap, oncovirus dan radiasi (Ralph, 2010). Selanjutnya berkembang teori terjadinya kanker melalui *cancer mesenchymal stem cells* (CMSC). Teori ini menjelaskan bahwa setiap individu memiliki CMSC, namun dalam perjalanannya CMSC

ini tidak selalu bermanifes menjadi kanker, karena perkembangan CMSC menjadi kanker sangat tergantung pada sistem homeostasis tubuh. Selain kedua teori tersebut juga berkembang teori yang mengaitkan antara disfungsi mitokondria dengan terjadinya penyakit keganasan/ kanker.

Hadirin yang saya muliakan,

Penyebab terjadinya penyakit keganasan belakangan ini yang menarik perhatian adalah adanya keterkaitan disfungsi mitokondria.

“Bagaimana mitokondria yang berperan sebagai penghasil energi dapat menginduksi terjadinya penyakit keganasan?”

Veld *et al.* (2000) melaporkan bahwa fungsi mitokondria selain sebagai penghasil energi, juga mengatur siklus kematian sel melalui pelepasan protein apoptogenik yang memfasilitasi aktivasi kaspase pada proses apoptosis. Sedangkan Czarnecka *et al.* (2010) dan Soon Park *et al.* (2009) melaporkan bahwa mutasi DNA mitokondria (*mt-DNA mutated*), *mitochondria dysfunction*, dan polimorfisme mitokondria yang diturunkan mempunyai peranan penting pada tahapan perkembangan berbagai kanker.

Selanjutnya Ralph *et al.* (2010) melaporkan bahwa terjadinya keganasan dikarenakan adanya faktor hipoksia yang memicu terekspresinya HIF-2 α (*hypoxia inhibitor factor-2 alpha*). Bahan ini berperan sebagai faktor penghambat DNA repair. Jika terjadi disfungsi mitokondria, maka akan terjadi peningkatan pelepasan ROS (*Reactive Oxygen Species*). Selanjutnya melalui reaksi *Haber-Weish* dan *Venton*, akan terbentuk radikal hidroksil (OH*), di mana radikal hidroksil ini dapat memicu terjadinya mutasi, terutama pada *protooncogene* dan *tumor suppressor gene*. Hambatan DNA repair oleh HIF-2 α mengakibatkan mutasi *protooncogene* dan *tumor suppressor*

gene tidak dapat diperbaiki sehingga siklus pembelahan sel menjadi tidak terkendali dan terjadi penyakit keganasan (Cavalier, 1997).

Hadirin yang saya hormati,

Banyak *protooncogene* yang mempunyai kontribusi pada proses terjadinya keganasan diantaranya adalah Bcl-2 dan MDM2. Protein Bcl-2 mempunyai kaitan dengan *Pt.pore* mitokondria yang berfungsi sebagai anti apoptosis (Weinberg, 1996). Gen Bcl-2 pada kanker mengalami over ekspresi sehingga tidak terjadi pembukaan porus pada membran mitokondria, hal ini mengakibatkan sel menjadi imortal (Josephin, 2002). MDM-2 (*Murine Double Minute-2*) merupakan onko protein yang mempunyai peranan penting dalam menginduksi progresivitas siklus pembelahan sel yaitu dengan cara menghambat aktivitas p53 (*tumor suppressor gene*) (Ushio, 2003).

Fungsi p53 adalah untuk mengendalikan ekspresi p21, yang mana p21 memiliki cara kerja yaitu menghambat semua CDK (*Cyclin Dependent Protein Kinase*) pada siklus pembelahan sel. Oleh karena itu, bila p21 dikendalikan oleh p53, maka siklus pembelahan akan terkendali (Jen, 1994). Berdasarkan hal tersebut, bila gen p53 mengalami mutasi, maka p21 tidak terekspresi sehingga siklus pembelahan sel tidak terkendali. Ada beberapa kinase yang cara kerjanya memicu aktivitas p53 untuk memodulasi protein BAX pada proses apoptosis, antara lain CPK-K2 (*Cysteine Protein Kinase-K2*) dan PKC (*Protein Kinase-C*). p53 aktif selanjutnya mengaktifkan protein BAX, yang cara kerjanya menghambat Bcl-2 pada membran mitokondria sehingga sel mengalami apoptosis (Josephin, 2002).

Selain p53, ada *tumor suppressor gene* lain diantaranya pRb (*protein Retinoblastoma*), dan PTEN (*Phosphatase and Tensin Homologue Deletion Chromosome-10*). pRb mempunyai peranan penting pada pengendalian faktor transkripsi, khususnya pada sintesis protein yang berperan pada replikasi DNA (Weinberg, 1996; Sherr, 1996). Adapun protein yang berperan pada replikasi DNA

adalah: CDC-6p, CDC-7p, Dbf-4p, MCM, dan *polymerase*. Bila terjadi mutasi gen pRb, maka faktor transkripsi yang berperan pada sintesis protein CDC-6p, CDC-7p, Dbf-4p, MCM, dan *polymerase* tidak dapat dikendalikan, sehingga replikasi DNA akan berlangsung secara terus menerus, dan akhirnya terjadilah pembelahan sel yang tidak terkendali (Weinberg, 1996).

PTEN merupakan *tumor suppressor gene*. Protein ini memiliki cara kerja berlawanan dengan *Phosphatidyl Inositol-3 Kinase* (PI-3K) (Lionel, 2005). Bila terjadi mutasi gen PTEN, maka PTEN tidak mampu mengimbangi aktivitas PI-3K, sehingga *Phosphatidyl Inositol-2P* akan diubah menjadi *Phosphatidyl Inositol-3P*. Selanjutnya *Phosphatidyl Inositol-3P* selain memicu aktivitas MDM-2 yang berperan untuk menghambat p53, juga menghambat aktivitas p21 yang berperan untuk menghambat semua CDK sehingga terjadi pembelahan sel yang tidak terkendali/tumor (Dahia, 2000).

Hadirin yang saya muliakan,

Secara alamiah tubuh memiliki sistem ketahanan tubuh yang berperan untuk menghancurkan sel kanker pada setiap individu. Bila dalam tubuh seseorang terdapat sel abnormal yang pembelahannya tidak terkendali, maka makrofag akan melepaskan suatu interferon gamma untuk mengaktifkan sel NK dan CTL yang aktif dapat membunuh sel abnormal. Caranya dapat melalui dua jalur yaitu melalui:

1. Sintesis sitotoksin, di mana enzim ini mengandung perforin dan granzym. Perforin berperan untuk memporasi membran sel, kemudian granzym masuk ke dalam sel target melalui suatu proses sinyal apoptosis, sehingga sel target mengalami kematian
2. Ikatan antara fas ligan (CD95) yang diekspresikan oleh CTL dan sel NK dengan fas (CD95-R) yang diekspresikan oleh sel target (sel kanker).

Oleh karena itu, bila terjadi ikatan antara FasL dari sel NK dan atau CTL dengan fas di permukaan sel target, maka di dalam tubuh sel target akan terjadi aktivitas protein sebagai sinyal apoptosis yaitu FADD (*Fas Associated Protein Death Domain*), sehingga sel target mengalami kematian (Abbas, 2010). Proses sinyal apoptosis baik melalui granzym maupun FADD akan diteruskan melalui aktivasi *cascade caspase* dan selanjutnya *caspase* mengaktifasi DNase, dan akhirnya terjadi apoptosis (Gerald, 2005; Sudiana, 2008).

Sebagai bentuk perlindungan diri dari apoptosis, sel ganas mensintesis suatu protein yang bersifat preventif dikenal dengan *heat shock protein* (Hsp) seperti Hsp27 dan Hsp70, di mana protein ini proses kerjanya menghambat aktivitas sitokrom-C dan *caspase*. Selain mensintesis Hsp27 dan Hsp70, sel ganas juga mensekresikan beberapa sitokin diantaranya IL-10. IL-10 dapat menekan aktivitas makrofag sehingga tidak melepaskan IFN- γ (Oswald, 2012), dengan demikian sel NK dan CTL tidak aktif untuk menyerang sel ganas, dan sel ganas tidak dirusak oleh sistem imun. Selain itu, sel ganas juga mempunyai kemampuan untuk merekrut monosit perifer dalam upaya membantu perkembangan, monosit tersebut dikenal dengan *tumor associated macrophages* (TAMs) (Yuan, 2006).

TAM sangat berperan pada proses perkembangan dan metastase sel kanker karena TAM dapat melepaskan beberapa mediator antara lain: faktor pertumbuhan, enzim proteolitik, dan *macrophage chemotractan protein-1* (MCP-1) yang berperan pada proses angiogenesis dan migrasi/invasi sel kanker (Yuan, 2006; Sica, 2006).

Hadirin yang saya hormati,

Setelah membahas tentang onkogenesis, mari kita tinjau sejenak apa yang telah dilakukan oleh umat manusia di permukaan bumi ini untuk menanggulangi penyakit kanker. Hingga saat ini, untuk menanggulangi kanker telah dilakukan berbagai metode

terapi, antara lain: pembedahan, pemberian imunoterapi, gen terapi, radioterapi, dan kemoterapi malah sampai pada terapi herbal. Namun metode tersebut belum memberikan hasil yang optimal, justru sering kali memberikan efek samping yang merugikan bagi penderita. Salah satu upaya untuk pengembangan terapi kanker di masa mendatang adalah mengembangkan kemoterapi yang saya sebut sebagai **metode kemoterapi nutrisi kombinasi (KNK)**, sehingga timbul suatu pertanyaan:

“Mengapa di masa mendatang kita memilih mengembangkan metode KNK untuk menanggulangi penyakit kanker?”

Metode ini mempunyai suatu keunggulan yaitu hanya membunuh sel kanker saja dan tidak membunuh sel normal, justru melindungi sel normal, sehingga tidak membahayakan bagi penderita. Konsep dari terapi ini adalah **menghambat sintesis DNA dan memanfaatkan enzim spesifik yang dimiliki oleh sel normal dalam upaya memilih nutrisi yang diberikan sebagai bahan dasar sintesis DNA.**

Salah satu contoh yang dapat dikembangkan melalui metode KNK ini adalah dengan mengkombinasikan beberapa bahan kimia, antara lain kombinasi hipoksantin, amethopterin, aminopterin, dan *tymidine* (HA2T). Amethopterin dan aminopterin prinsip kerjanya menghambat aktivitas *methyil tetrahydrofolate* (CH₃-THF) pada proses sintesis timin dari DNA, dengan cara menghambat pembentukan *thymidilate mono phosphate* (TMP) dari *uridilate mono phosphate* (UMP).

TMP merupakan bahan dasar dari pembentukan timin (T), jika timin tidak terbentuk maka sel mengalami kematian. Selain itu amethopterin dan aminopterin juga menghambat aktivitas dari *formyl tetrahydrofolate* (Fo-THF). Hambatan mengakibatkan tidak terjadi pembentukan *inosinat monophosphat* (IMP), dari *5-phosphoribosyl pyrophosphate*, di mana IMP ini merupakan bahan dasar dari pembentukan *guanylate mono phosphat* (GMP). GMP

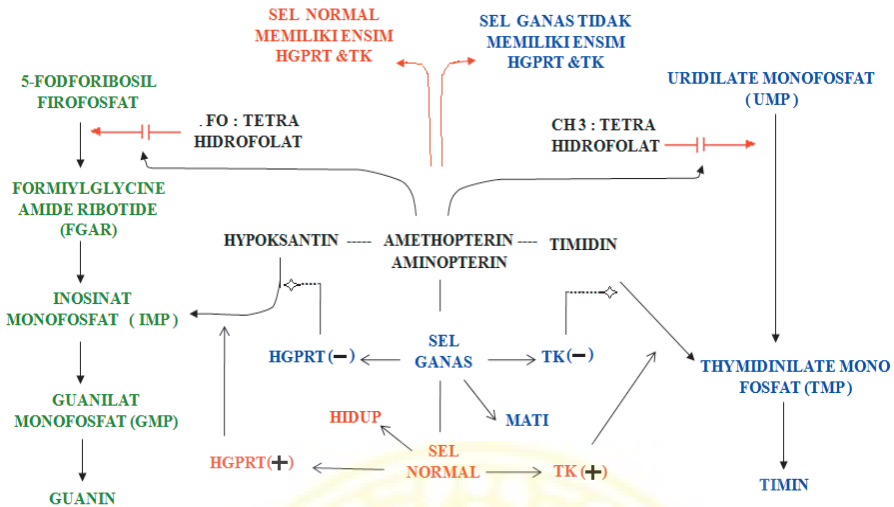
merupakan bahan dasar dari pembentukan guanin (G). Oleh karena itu, bila pembentukan IMP ini dihambat, maka pembentukan guanin tidak terjadi sehingga sel mengalami kematian (Darnell, 1990; Cole, 2005).

Hadirin yang saya muliakan,

Selain asam folat, hipoksantin dan *tymidine* merupakan bahan dasar yang dapat digunakan oleh sel untuk sintesis DNA, di mana hipoksantin dapat dirubah menjadi guanin oleh sel bila sel tersebut memiliki enzim *hypoxanthine phosphoribosyltransferase* (HPRT). Demikian juga halnya *tymidine*, dapat diubah menjadi timin oleh sel bila sel tersebut memiliki enzim *thymidine kinase* (TK). Oleh karena kedua enzim ini (HGPRT dan TK) hanya dimiliki oleh sel normal dan tidak dimiliki oleh sel ganas (Ishiguro, 1984; Pieters, 2006; Hundhausen, 2002), walaupun asam folatnya dihambat saat proses sintesis DNA, sel normal akan mampu menggunakan nutrisi yang diberikan dalam hal ini hipoksantin dan *tymidine* sebagai bahan dasar sintesis DNA. Sedangkan pada sel ganas apabila asam folatnya dihambat, maka sel tersebut mengalami kegagalan yaitu: **pertama** tidak bisa mensintesis DNA, dan yang **kedua** tidak bisa memanfaatkan nutrisi yang diberikan yaitu hipoksantin dan *tymidine* sebagai dasar sintesis DNA karena sel ganas tidak memiliki enzim HGPRT dan TK yang mengakibatkan sel ganas mengalami kematian, sedangkan sel normal tidak. Berdasarkan pemikiran tersebut, maka metode KNK merupakan kandidat penting pada pengembangan terapi kanker di masa mendatang.

Hadirin yang saya hormati,

Konsep kemoterapi nutrisi kombinasi (KNK) ini dapat digambarkan sebagai berikut:



Hadirin yang berbahagia,

Pada bagian akhir pidato Pengukuhan Penerimaan Jabatan Guru Besar Dalam Bidang Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga ini, perkenankanlah saya sekali lagi untuk memanjatkan puji syukur kepada Ide Sanghyang Widhi Wase, sebagai pencipta dan pemelihara alam semesta serta memberikan karunia kepada kita semua untuk menjadi insan berilmu yang cerdas cakap dalam berperilaku, dan berpegang teguh pada “*excellence with morality*”.

Pada kesempatan ini, dengan segala kerendahan hati saya mengucapkan terima kasih kepada Pemerintah Republik Indonesia yang pada saat itu diwakili oleh Menteri Pendidikan dan Kebudayaan Prof. Dr. Ir. H. Mohamad Nuh, DEA dan Direktur Jenderal Pendidikan Tinggi Prof. Dr. Ir. Djoko Santoso beserta jajaran yang telah memberikan kepercayaan kepada saya untuk menduduki jabatan Guru Besar dalam bidang Patologi Anatomi.

Kepada yang terhormat Ketua Senat Akademik Universitas Airlangga Prof. Dr. Fendy Suhariadi MT., Psi., sekretaris Senat Akademik H. Sudibyo, dr., MS., PA(K) beserta seluruh anggota yang

telah membantu dan memproses pengusulan saya untuk menjadi Guru Besar.

Kepada yang terhormat Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr. H. Fasich, Apt., beserta para Wakil Rektor Prof. Dr. H. Achmad Syahrani, MS., Apt; Prof. Dr. Moh Nasih, SE., MT., Ak; Prof Soetjipto, dr., MS., PhD atas kepercayaan yang diberikan kepada saya untuk memangku jabatan Guru Besar.

Kepada yang terhormat Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., Sp.PD-KEMD, FINASIM beserta para Wakil Dekan, Ketua dan Anggota Badan Pertimbangan Fakultas yang telah menyetujui dan mengusulkan kenaikan jabatan akademik saya ke jenjang Guru Besar.

Kepada yang terhormat Promotor saya Prof. Dr. Rahmat Santoso, dr, Sp.PA(K) (alm), dan Ko-Promotor saya Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, M.S, terima kasih atas segala bimbingannya sampai saya memperoleh gelar Doktor dalam bidang Ilmu Kedokteran. Demikian juga saya ucapkan terima kasih kepada (alm) Prof. Dr. Noorachman, dr. (alm) yang saya muliakan, walaupun beliau dalam keadaan sakit, beliau masih tetap memanggil saya untuk diskusi dalam upaya menyelesaikan disertasi saya, namun sebelum disertasi saya selesai beliau dipanggil oleh Yang Maha Kuasa.

Kepada yang terhormat Ketua Departemen/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Syahjenny Mustokoweni, dr., Sp.PA(K), saya ucapkan rasa hormat dan terima kasih atas motivasi dan dorongannya kepada saya untuk mengusulkan jabatan ke Guru Besar. Demikian juga saya ucapkan rasa hormat dan terima kasih kepada Mantan Ketua Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Endang Joewarini, dr., Sp.PA(K) atas kepercayaannya untuk mengusulkan saya sebagai Guru Besar di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Kepada yang terhormat Mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Muhamad Amin, dr., Sp.P(K), beserta Wakil Dekan, saya mengucapkan terima kasih atas dukungan dan kepercayaan kepada saya sehingga saya bisa mencapai jabatan akademik ke jenjang Guru Besar.

Kepada yang terhormat Prof. Rahmat Santoso, dr., Sp.PA (alm); dan Prof. I. Wayan Giri, dr., Sp.PA (alm), dan dr. Soedoko Sidohoetomo, Sp.PA (alm), saya mengucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya atas segala tuntunan, bimbingan, serta menyekolahkan dan membiayai saya sampai saya selesai menempuh pendidikan S1.

Kepada yang terhormat Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr., Sp.PD-KEMB, FINASIM; Prof. R. Sumarto, dr., Sp.PD-KGEH (alm); dan Prof. Dr. Roem Soedoko, dr., Sp.PA, saya mengucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya atas segala dukungan, tuntunan, bimbingan yang telah diberikan kepada saya, dengan kebijakan beliau sehingga saya bisa mengikuti pendidikan di Prodi S2 dan S3 Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Kepada yang terhormat Dr. Djoko Soenarto Hoediasmoro, dr., Sp.PA (alm), saya mengucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya atas segala bimbingan dan tuntunan yang sangat mendasar ke pada saya, sehingga saya mampu mengembangkan teknologi yang sangat dibutuhkan dalam menunjang pengembangan diagnostik baik pada tingkat proteomik, sub seluler maupun pada tingkat jaringan.

Kepada yang terhormat Prof. Homa; Prof. Hak Hotta; Prof. Uga; Kasuwo Ono; dan Katayama, saya mengucapkan terima kasih sedalam-dalamnya atas bimbingannya selama saya belajar di Kobe University (Kobe Daigaku Igakubu).

Kepada yang terhormat guru saya di Analis Medis: Prof. Soeharto Setokoesoemo, dr., (alm); Soewasono, dr., Sp.PK (alm); Prof. Dr .Indro Handoyo, dr., Sp.PK (alm); Yuli Sumarsono, dr., Sp.PK. (alm), Rana Pradata, dr., M.S.; Dr. Heru Prasetyo, dr., M.S;

Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., Sp.MK(K); Ferry Soedewo, dr., Sp.PK; Dr. F. M. Judajana, dr., Sp.PK(K) saya mengucapkan terima kasih atas segala bimbingan sehingga saya bisa menguasai ketrampilan di bidang Laboratorium Medik yang sangat mendukung saya dalam mengembangkan diri saya di bidang Bioteknologi Medik.

Khusus kepada Prof. Djoko Santoso, dr., PhD, Sp.PD-KGH, FINASIM dan Prof. Dr. Suharto, dr., MSc., MpdK., DTMH, Sp.PD, K-PTI, saya mengucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya atas dukungan dan dorongan yang luar biasa kepada saya sehingga saya bersemangat untuk mengajukan usulan jabatan ke Guru Besar.

Kepada yang terhormat Prof. Dr. Soenarjo Hardjowijoto, dr., Sp.B, Sp.U(K); Prof. Dr. Subijanto Marto Sudarmo, dr., Sp.A(K); Prof. Dr. Doddy M. Soebadi, dr., Sp.B., SpU(K); Prof. Teddy Ontoseno, dr., Sp.A(K), Sp.JP; dan Prof. Dr. H. M. S. Wiyadi, dr., Sp.THT, saya mengucapkan terima kasih atas motivasi dan dukungan kepada saya untuk pengusulan Guru Besar di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Kepada yang terhormat Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U; Prof. David S. Perdanakusuma, dr., Sp.BP(K); Prof. Muhammad Sjaifuddin Noer, dr., Sp.BP(K); Prof. Dr. Sabilal Alif, dr., Sp.U(K); Prof. Suhatno, dr., Sp.OG(K); Prof. Darto Saharso, dr., Sp.A(K); Prof. Dr. Boerhan Hidayat, dr., Sp.A(K); dan Prof. Dr. Fedik A Rantam, drh, saya mengucapkan terima kasih banyak atas segala dukungan dan dorongan yang luar biasa ke pada saya sehingga saya siap untuk mengajukan usulan ke jenjang Guru Besar di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Kepada semua staf dosen dan mahasiswa PPDS serta semua karyawan Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga saya mengucapkan terima kasih atas segala dukungan dan bantuannya, sehingga saya bisa mencapai jabatan Guru Besar di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, semoga Departemen Patologi Anatomi kelak menjadi Pusat Kajian Kanker di Indonesia.

Kepada yang terhormat Bapak Mulyono; Endah Sujani, S.Si; Perwitasari F Lazzary R, S.T.; Bayu, S.Si; Ibu Asmunah, Ibu Adri; saya mengucapkan terima kasih atas segala bantuannya dalam proses pengusulan jabatan Guru Besar di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Kepada kedua orang tua saya, Bapak I Nyoman Mewa (alm) dan Ibu Ni Made Weter (alm) yang telah melahirkan serta membesarkan saya dengan penuh kasih sayang, yang tiada henti setiap saat selalu mendoakan. Bapak dan Ibu tercinta, maafkan saya karena keluhuran hati yang kau curahkan, saya hanya mampu membalas dengan sepenggal kata yaitu “Doa” semoga kau damai “Moksartam Jagat-ditaya Saiti Dharmam”.

Terima kasih juga saya haturkan kepada mertua saya Bapak E. Zaenudin (alm) dan Ibu Hulaemah (alm) yang telah mendorong saya dalam meniti karir sebagai seorang pendidik.

Terima kasih pada kakak saya I Wy. Bajra, Ni Ngh, Wadi, Nyoman Bantas, Ni Kt. Singin, Kt. Dwi Sutanegara, serta I Kt. Kompyang Dana, Ni Kt. Wartini, Ni Kt. Warsini, Ni Kt. Partini, Kt. Teler, Kt. Suandra, Nyoman Susilo, Made Pasmé, I Gusti Rai Ajnyana, atas dorongannya sehingga saya bisa menyelesaikan pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Dari hati yang paling dalam, dengan penuh kasih sayang saya ingin menyampaikan terima kasih kepada istri saya Sri Komalaningsih yang telah mendampingi saya dengan penuh kasih sayang, kesabaran, dan ketabahan dalam mendidik dan mendampingi putra putri kami Ni Wayan Rima Tiara Wahyudiana dan Adi Wibowo; Kadek Seta Prawira Wahyudiana dan Trisula Wahyu Adzini. Ketiga mutiaraku Rakka, Rayi, dan Agni, sehingga tercipta suatu keluarga yang penuh dengan kedamaian.

Dan pada akhirnya, saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu dan terlibat dalam proses dari mulai pengusulan sampai pengangkatan saya

sebagai Guru Besar maupun pada upacara pengukuhan ini yang mohon maaf tidak mungkin saya sebutkan satu persatu.

Terima kasih kepada Dr. Gondo Mastutik dan Anny Setijo Rahaju, dr., Sp.PA atas segala bantuannya pada proses pengukuhan saya sebagai Guru Besar.

Pada kesempatan ini pula, perkenankan saya mengucapkan rasa hormat, penghargaan, dan terima kasih saya kepada hadirin sekalian yang telah meluangkan waktu dan perhatiannya untuk menghadiri pengukuhan Guru Besar saya.

Akhir kata saya ucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada tim paduan suara dan panitia penyelenggara prosesi pengukuhan Guru Besar Universitas Airlangga, semoga Ide Sanghyang Widhi Wase selalu memberkati kita semua yaitu memberikan keselamatan dan kesehatan rohani dan jasmani, sebagai modal dasar untuk bekerja keras sehingga Airlangga tetap berjaya.

Terima kasih, salam sejahtera,
Pangenjali Om Santhi-Santhi-Santhi-Om

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK, Andrew HL, Shiv P. 2010. **Cellular and Molecular Immunology 6th edition**. Saunders Elsevier. p.257-318
- Agus Fauzi. 2010. **Patient & Family Gathering Instalasi Paliatif & Bebas Nyeri Kanker RSUD Dr. Soetomo**. 25 November 2014
- Cavalier EL, Stack DE, Devanesan PD, Todorovic R, Dwivedy I, Higginbotham S, Johansson SL, Patil KD, Gross ML, Gooden JK, Ramanathan R, Cerny RL, Rogan EG. 1997. **Molecular Origin of Cancer: Catechol Estrogen-3,4-Quinones as Endogenous Tumor Initiators**. Medical Sciences, Natl. Acad. Sci. USA; Vol. 94, p.10937-10942
- Cole PD., Drachtman RA., Smith AK, 2005. **Phase II Trial of Oral Aminopterin for Adults and Children with Refractory Acute Leukemia**, J.Clin Cancer Res 11: 8089-8096.
- Czarnecka AM, Jerzy SC, Wojciech K, Francesco C, Anna S, Andrzej K. 2010. **Molecular Oncology Focus - Is Carcinogenesis A 'Mitochondriopathy'?** J. Bio Med Science, 17: 31. And Alternatve Medicine, Vol.11, p. doi: 10.1093
- Dahia PLM. 2000. **PTEN, A Unique Tumor Suppressor Gene**. Endocrine Related Cancer. (7); 115-129
- Darnell, Lodish, Baltimore. 1990. **Molecular Cell Biology 2nd Edition**. Scientific American Books, New York, p.170-172
- Gerald UF, Adrienne MG, Afshin S. 2005. **Heat Shock and Regulation of Apoptosis in Neural Cells**. Edited by Christiane Richter-Landsberg, p.1-5
- Hundhausen T., Laus R., Ruchholtz W.M, 2002. **New Parental cell lines for Generating Human Hybridomas**. J.Immunol, (153): 21-29
- Ishiguro K., Schwartz EL., Sartorelli AC,1984. **Characterization of metabolic form of 6-thioguanine responsible cytotoxicity and induction of differentiation of HL-60 acute promyelocytic leukemia cells**, J.Cell Physiol 121(2):383-90

- Jen J, Harper JW, Bigner SH, Bigner DD, Papadopoulos N, Markowitz S, Willson JK, Kinzler KW, Vogelstein B. 1994. **Deletion of p16 and p 15 Genes in Brain Tumors.** J. Cancer Research, Dec 15: 6353-6358
- Josephin S, Napolitano M, Singh KK. 2002. **Mitochondria as Targets for Detection and Treatment of Cancer.** Cambridge University Press, April: 1–11
- Lionel ML, Chow, Suzanne J, Baker. 2006. **PTEN Function in Normal and Neoplastic Growth.** Cancer Letters 241: 184-196
- Oswald IP, Wyann TA, Sher A, James SL. 2012. **Interleukin-1 Inhibits Macrophage Microbicidal Activity by Blocking the Endogenous Production of Tumor Necrosis Factor Alpha Require as Costimulatory Factor for Interferon Gamma-Induced Activation.** PNAS, Vol. 89. No. 18, 8676-8680
- Pieters R., Huismans D.R., Loonen A.H., Peters G.J., Hahlen K., BengA.D.,Wering E.R.,Veerman A.J.P, 2006. **Hypoxanthine phosphoribosyltransferase in childhood leukemia : Relation with Immunophenotype, in vitro drug resistnce and clinical prognosis.** J.Inter.Cancer, 51(2): 213-217
- Ralph SJ, Rodriguez S, Neuzil J, Saavedra E, Moreno SR. 2010. **The Cause of Cancer Revisited: "Mitochondrial Malignancy" and ROS Induced Oncogenic Transformation-Why Mitochondria Are Targets for Cancer Therapy.** J. Mol Aspects Med. Apr; 31 (2): 145-70
- Sherr CJ. 1996. **Cancer Cell Cycle.** Science, Des: 1672-1676
- Sica A, Tiziana S, Alberto M, Paulo A. 2006. **Tumor Associated Macrophages Are Distinct M2 Polarised Population Promoting Tumor Progression: Potensial Targets of Anti Cancer Therapy.** European J. Cancer 42: 717-727
- Sudiana IK. 2008. **Patobiologi Molekuler Kanker.** Salemba Medika 50-53

- Velde CV, Cizeau J, Dubik D, Alimonti J, Brown T, Israels S, Hakem R, Greenberg AH. 2000. **BNIP3 and Genetic Control of Necrosis Like Cell Death Through the Mitochondrial Permeability Transition Pore.** *J. Mol Cell Biol*, August; 20 (15): 5454-5468
- Wahyuningsih M. 2012. **Jumlah Penderita Kanker di Dunia Naik 300 Persen pada Tahun 2030.** *Detik Health*, Kamis 30 Agustus, 16:50 WIB
- Weinberg RA. 1996. **How Cancer Arises.** *Scientific American*. Sept: 32-36
- Yuan Shih J, Ang Yuan, Jeremy JW, Chen, Pan-Chyr Yang. 2006. **Tumor Associated Macrophage: Its Role in Cancer Invasion and Metastasis.** *J. Cancer Molecules* 2 (3): 101-106





DAFTAR RIWAYAT HIDUP

DATA PRIBADI

Nama : Prof. Dr. I Ketut Sudiana, drs., M.Si
NIP : 1955 0705 1980 031 005
Pangkat : Pembina (Gol. IV/a)
Jabatan : Guru Besar Patologi Anatomi
Tempat/Tgl Lahir : Pekutatan (Jembrana-Bali), 5 Juli 1955
Alamat Rumah : Perum Urban Mansion No. 41 F-H
Jl. Jojoran I Surabaya
No. Telp/HP : 08123178213
Kantor/Unit Kerja : Departemen Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga
Alamat Kantor : Jl. Mayjen Prof Dr. Moestopo 47 Surabaya
No. Telp : (031) 5020521
Nama Ayah : I Nyoman Mewa
Nama Ibu : Ni Made Weter
Nama Istri : Sri Komalaningsih
Nama Anak : Ni Wayan Rima Tiara Wahyudiana
Kadek Seta Prawira Wahyudiana

LATAR BELAKANG PENDIDIKAN

Formal:

1968 : Sekolah Dasar Pekutatan (Jembrana-Bali)
1971 : SMP Negeri Penyaringan (Jembrana-Bali)
1974 : Sekolah Lanjut Umum Atas Bersubsidi Denpasar
1979 : (S0) Analisis Medis Universitas Airlangga
1989 : (S1) Biologi UWK
1996 : (S2) Imunologi Universitas Airlangga
1999 : (S3) Ilmu Kedokteran Universitas Airlangga

Tambahan:

1. 1982 : Cytology Training Course Royal Australian College of Obstetricians and Gynaecologists
2. 1988 : Individual Training Pembuatan Sediaan, Pemeliharaan, dan Operasional Mikroskop Elektron FK UNAIR
3. 1992 : Individual Training Course in Method of Operation and Maintenance of Instrument, Faculty of Medicine Kobe University
4. 1995 : Training Session in PCR AFLP, Kerjasama Fakultas Kedokteran UNAIR dengan Analytical Genetic Testing centre, Inc. Denver, Colorado, USA.

RIWAYAT PEKERJAAN

1. Asisten Muda di Akademi Analisis Medis UNAIR
(1 Maret 1980 - 1 Oktober 1986)
2. Asisten Madya Fakultas Non Gelar Kesehatan UNAIR
(1 Oktober 1986 - 2 April 2007)
3. Lektor Kepala di Departemen Patologi Anatomi FK UNAIR
(2 April 2007 - 1 September 2014)
4. Guru Besar di Departemen Patologi Anatomi FK UNAIR
(t.m.t. 1 September 2014)

PENELITIAN

1. Pengaruh Jumlah Persalinan Terhadap Timbulnya Infeksi pada Kelamin Wanita (Penelitian DIP-OPF UNAIR, Anggota Peneliti, 1991/1992)
2. Studi Pendahuluan Respon Imun Humoral Kelenjar Getah Bening pada Hewan Coba Tikus Wistar Akibat Latihan Renang (Penelitian DIP-OPF UNAIR, Anggota Peneliti, 1993/1994)
3. Perubahan Kripta yang Mencerminkan Pola Imunopatologik pada Tonsilitis Kronik Non Spesifik (Penelitian RISBIN)

- IPTEKDOK Lembaga biomol Eijkman, Anggota Peneliti, 1996/1997)
4. Efektivitas Hibridoma Plasma Limpa dengan Hibridoma Plasma KGB pada Pembuatan Antibodi Monoklonal *Toxocara cati* (Penelitian RISBIN IPTEKDOK Lembaga biomol Eijkman, Ketua Peneliti, 1997/1998)
 5. Model Pembakuan Protein E Rekombinan Virus Dengue dengan Baculovirus sebagai Kandidat Vaksin Klon Sub Unit Isolat Indonesia (Penelitian R.U.T, Anggota Peneliti, 2000/2001)
 6. Eksplorasi Pemanfaatan Tanaman Obat (*Acanthus ilicifolius* L) pada Penanggulangan Disfungsi Endotel (Penelitian DP2M, Ketua Peneliti, 2006)
 7. Khasiat Curcumin terhadap Perubahan Ekspresi VEGF, GDF-9, Hyaluronan untuk Perbaikan Terapi dan Hasil Fertilisasi pada Endometriosis: Studi Eksperimental pada Mencit Model Endometriosis (Penelitian Program DP2M, Anggota Peneliti, 2009)
 8. Analisis Seri Waktu Terhadap Ekspresi GLUT-1 Sebagai Penanda Biologis Klasifikasi Baru Diabetes (Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi, Anggota Peneliti, 2012)
 9. Analisis Seri Waktu Terhadap Ekspresi Glucose Transporter (Glut-1) Sebagai Penanda Biologis Klasifikasi Diabetes (Penelitian AUPT, Anggota Peneliti, 2013)
 10. Manfaat Ekstrak Tanaman Galing (*Cayratia trifolia* L) pada Terapi Kanker Payudara Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Strain *Sprague dawley*. (BOPTN, Ketua Peneliti, 2014)

SEMINAR NASIONAL SEBAGAI PEMBICARA

1. **I K Suidiana.** Teknik Pemeriksaan Bahan Dengan Menggunakan Mikroskop Elektron. Pertemuan Ikatan Ahli Ilmu Faal Indonesia (ISIFI). Surabaya, 20 November 1995.
2. **I K Suidiana.** *Abnormality of Gene Control Mechanism in Oncogenesis.* 9th National Congress of the Indonesian Ophthalmologists Association. Surabaya, 25 Maret 2000.

3. **I K Suidiana.** Peran Limfosit di Kelenjar Getah Bening Terhadap Peningkatan Produktivitas Hibridoma pada Pembuatan Antibodi Monoklonal. Surabaya, 10 November 2001.
4. **I K Suidiana.** Timbulnya Diabetes Mellitus pada Penderita Obes. Seminar Ikatan Ahli Ilmu Faal Indonesia Cabang Surabaya. Surabaya, 6 Mei 2002.
5. **I K Suidiana.** Peranan Anti $FC\epsilon$ $RI-\alpha$ Blocker pada Penanggulangan Anafilaksis Alergika. Seminar Ikatan Ahli Ilmu Faal Indonesia Cabang Surabaya. Surabaya, 27 Januari 2003.
6. **I K Suidiana.** Pemanfaatan Elektron Mikroskop untuk Menunjang Diagnostik Penyakit Tropis. Seminar Ilmiah Kesehatan Nasional & Munas I Ikatan Analis Kesehatan Indonesia. Surabaya, 25 Juni 2010.
7. **I K Suidiana.** Peran Teknologi Laboratorium dalam Menunjang Pengembangan Penelitian dan Industri. Workshop “Scanning Electron Microscope (SEM) dan Imunohistokimia”. Surabaya, 20 Desember 2013.
8. **I K Suidiana.** Cell Signaling serta Patobiologi Molekuler dan Teknik Laboratorium. Pelatihan Pembuatan Proposal. Surabaya, 17-18 Mei 2014.
9. **I K Suidiana.** Imunohistokimia. Seminar dan Workshop dengan Tema “Aplikasi Metode Berbasis Immunologi pada Riset Dasar dan Terapan untuk Mencapai *Research Excellence*”. Surabaya, 10 Desember 2014.

SEMINAR INTERNASIONAL SEBAGAI PEMBICARA

1. **I K Suidiana.** *Mitochondriae Dysfunction in Oncogenesis. Symposium: Moleculer Update in Cancer dan Workshop: Moleculer and Multipex Immunology of Cancer.* Padang, 17-18 Mei 2013.
2. **I K Suidiana.** *The Role of Telomere in Malignancies Process. International Seminar and Workshop on Molecular Medicine: From Basic Science to Clinical Care.* Jakarta, 15-16 April 2014.

PUBLIKASI KARYA ILMIAH MELALUI JURNAL

Nasional

1. **I K Sudiana.** 2005. The Effect of 5α Reductase Inhibitor and Estrogen in Prostate Proliferation. An Experimental Study in Rats. *Folia Medica Indonesiana* Vol. 41/No. 1/Published: 2005-01 (Co Author)
2. **I K Sudiana.** 2007. Effect of *Acanthus ilicifolius* L Extract on the Reduction of TNF- α Expression in Wistar Strain *Rattus norvegicus*. *Folia Medica Indonesiana* Vol. 43/No. 4/Published: 2007-10 (Author)
3. **I K Sudiana.** 2008. Exploration in the Use of Medicinal Plant *Acanthus ilicifolius* L in the Treatment of Endothelial Dysfunction. *Folia Medica Indonesiana* Vol. 44/No. 4/Published: 2008-10 (Author)
4. **I K Sudiana.** 2008. Difference in the Productivity of B-Lymphocyte Isolated from Lymph Nodes and that Isolated from Mice Spleen in the Production of Toxocara Cati Monoclonal Antibody Using Hybridoma Technology. *Folia Medica Indonesiana* Vol. 44/No. 4/Published: 2008-10 (Author)
5. **I K Sudiana.** 2010. Polymorphism of Natural-Resistance-Associated Macrophage Protein 1 (NRAMP1) D543N Gene and Expression of NRAMP1 on Lung Tuberculosis Patients and Nurses in Surabaya. *Folia Medica Indonesiana* Vol. 46/No. 2/Published: 2010-04 (Co Author)
6. **I K Sudiana.** 2010. Electron Microscopic Scanning Profile of Balb/C Mice Intestinal Villi After Per Oral LPS (Lipopolysaccharide) During Probiotic Induction. *Folia Medica Indonesiana* Vol. 46/No. 3/Published: 2010-07 (Author)
7. **I K Sudiana.** 2011. Potential Carbofuran Induced Oxidative Stress, Decreased Choline Esterase and Increased Brain Cell Embryonal Death. *Veterinaria Medika* Vol. 4/No. 3/Published: 2011-11 (Co Author)

8. **I K Suidiana.** 2011. Analysis of Blood Product Trombocyte Concentrate in Red Cross Blood Donor Unit Surabaya. *Biosains* Vol. 14/No. 3/Published: 2011-09 (Co Author)
9. **I K Suidiana.** 2011. Characterization and Isolation of Specific Protein from Excretory-Secretory (ES) Material of L2 Dormant of *Toxocara cati* for the Diagnostic Development of Toxocariasis by ELISA Tehnique. *Biosains* Vol. 13/No. 1/Published: 2011-01 (Co Author)
10. **I K Suidiana.** 2012. Psychological Respons (Anxiety and Depression) and Biological Respons (cortisol, IFN- γ and TNF- α) in Ischemic Stroke Patients by Home Care Holistic Model Approach. *Jurnal Ners* Vol. 7/No. 1/Published: 2012-04 (Co Author)
11. **I K Suidiana.** 2012. *Walking Exercise Programme* (WEP) Menurunkan *Cancer Related Fatigue* (CRF) Pada Pasien Kanker Payudara Di RSUD. Ibnu Sina Gresik. *Critical Medical & Surgical Nursing Journal* Vol. 1/No. 1/Published: 2012-12 (Co Author)
12. **I K Suidiana.** 2012. The Expression of β Catenin and $\beta 4$ Integrin in Aggressive and Non-Aggressive Basal Cell Carcinoma. *Biosains* Vol. 14/No. 1/Published: 2012-01 (Co Author)
13. **I K Suidiana.** 2012. Muscle Glucose Transporter 1 (Glut-1) Expression in Diabetic Rat Models. *Folia Medica Indonesiana* Vol. 49/No. 1/Published: 2013-01 (Co Author)

Internasional

1. **I K Suidiana.** 2013. Analysis of Recombinant, Multivalent Dengue Virus Containing Envelope (E) Proteins from Serotypes-1, -3 and -4 and Expressed in Baculovirus. *Elsevier Trials in Vaccinology* (Co Author)

SEBAGAI PENULIS BUKU

1. **I K Suidiana.** 1991. Teknik Praktis Untuk Pemeriksaan Sel dan Jaringan. Diterbitkan oleh Penerbit Dharma Shanti
2. **I K Suidiana.** 2005. *Imunohistochemistry*. Diterbitkan oleh Penerbit Sagung Seto
3. **I K Suidiana.** 2008. Patobiologi Molekuler Kanker. ISBN 978-979-3027-73-9. Diterbitkan oleh Penerbit Salemba Medika
4. **I K Suidiana.** 2014. Imunopatobiologi Molekuler. ISBN 978-602-7924-56-7. Diterbitkan oleh Airlangga University Press

MENGHADIRI PERTEMUAN ILMIAH (2014)

1. *Surabaya Meeting on Clinical Trial Registry "Paving the Road to Proper Conduct of Clinical Trial and Its Registry in Indonesia"*. Surabaya, 2 Mei 2014.
2. Kuliah Tamu "*The Material Transfer Agreement*". Surabaya, 7 Mei 2014.
3. Seminar Ilmiah *Clinical Advance in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Risk*. Surabaya, 7 Juli 2014.
4. Pelatihan Negosiasi dan Kontrak Penelitian serta *Material Transfer Agreement*. Surabaya, 27 November 2014.

