



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Kampus A Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya 60131 Telp. 031-5020251, 5030252-3 Faks. 031-5022472
Website: <http://www.fk.unair.ac.id> – E-mail: dekan@fk.unair.ac.id

**SURAT KETERANGAN DEKAN
NO. 0878 /UN3.1.1/KP/2020**

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Prof. Dr. Soetojo, dr, Sp.U(K)
NIP : 195606081986121001
Pangkat/Golongan Ruang : Pembina Utama Madya/IV-d/01 Oktober 2012
Jabatan : Dekan/Guru Besar
Unit Organisasi : Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Menerangkan bahwa:

Nama : Lukman Hakim, dr, Sp.U,M.Kes, Ph.D
NIP : 197308092008011006
Pangkat/Gol Ruang/TMT : Penata Tingkat I / III-d TMT: 01 Oktober 2019
Jabatan Fungsional : Lektor TMT: 01 Mei 2017 AK: 380
Unit Kerja : Departemen Urologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Telah melaksanakan kegiatan Pembimbing Karya Akhir / Tesis Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Klinik (S2 IKK) Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga tahun 2019. (Daftar Terlampir).

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.



Prof. Dr. Soetojo, dr, Sp.U(K)
NIP: 195606081986121001

**UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KEDOKTERAN**

LAMPIRAN : Surat Keterangan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga No.0878/JUN3.1.1/KP/2020 tanggal 10 Juli 2020
Tentang Staf Pengajar Departemen Urologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang diberi tugas melaksanakan kegiatan Pendidikan dan Pengajaran
Pembimbing Karya Akhir / Tesis Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS-1) Urologi dan S2 Magister Ilmu Kedokteran Klinik (S2 IKK)
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Tahun 2019.

NO.	STAF PENGAJAR	NO	URAIAN	NAMA MAHASISWA	TAHUN LULUS	NILAI ANGKA KREDIT
1	Lukman Hakim, dr, Sp.U,M.Kes, Ph.D NIP: 197308092008011006 Penata Tingkat I / III-d Lektor	1.	- Pembimbing Utama Karya Akhir / Tesis Mahasiswa S2 Magister Prodi Ilmu Kedokteran Klinik (IKK) Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga	1. Widya Sakti Pratama 2. Suryo Prasetyo Tribowo 3. Yohan Afandi 4. Joseph Hartanta Purba 5. Zulfikar Dian Paradijan 6. Johannes Kristianto Hamonangan Marpaung	2019 2019 2019 2019 2019 2019	3 AK 3 AK 3 AK 3 AK 3 AK 3 AK
		2	- Pembimbing Pembantu Karya Akhir / Tesis Mahasiswa S2 Magister Prodi Ilmu Kedokteran Klinik (IKK) Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga	7. Arifai Lumbangaol 8. Ari Alaudin Mawdudi	2019 2019	2 AK 2 AK
JUMLAH						22 AK



Prof. Dr. Soedjo, dr, Sp.U(K)
NIP. 195606081986121001

TESIS

PENGARUH PAPARAN *CONDITIONED-MEDIA HUMAN ADIPOSE DERIVED
MESENCHYMAL STEM CELL* DAN *CISPLATIN* TERHADAP APOPTOSIS DAN
VIABILITAS SEL KANKER UROTHELIAL BULI



disusun oleh :
Zulfikar Dian Paradilan
NIM. 011518196301

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020

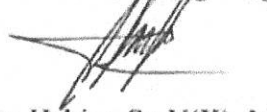
HALAMAN PERSETUJUAN TESIS

Tesis ini telah disetujui pada

Tanggal, 22 Januari 2020

Oleh:

Pembimbing I



dr. Lukman Hakim, Sp.U(K), MARS, PhD

NIP. 19730809 200801 1 006

Pembimbing II



Dr. dr. Wahjoe Datisoesanto, SpU(K)

NIP.19611031 198812 1 002

Pembimbing III



dr. Indri Lakhsmi Putri, Sp.BP-RE(KKF)

NIP. 19831111 201012 2 003

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Dr. dr. Aditiawarman, Sp.OG (K)

NIP. 19581101 198610 1 002

Halaman Pengesahan Panitia Penguji Tesis

Tesis ini diajukan oleh

Nama : Zulfikar Dian Puradilan

NIM : 011518196301

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Judul : " Pengaruh Paparan *Conditioned-Media Human Adipose Derived Mesenchymal Stem Cell* dan *Cisplatin* Terhadap Apoptosis dan Viabilitas Sel Kanker Urothelial Buli "

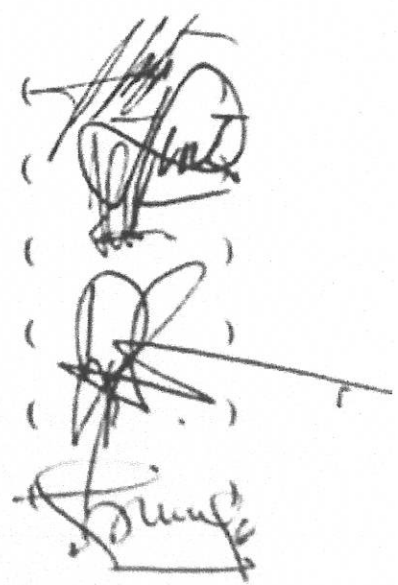
Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Pada tanggal 22 Januari 2020

Panitia Penguji :

1. Pembimbing Ketua : dr. Lukman Hakim, Sp.U(K), MARS, PhD
2. Pembimbing Anggota : Dr. dr. Wahjoe Djatisoesanto, SpU(K)
3. Pembimbing Anggota : dr. Indri Lakhsmi Putri, Sp.BP-RE(KKF)
4. Penguji 1 : Prof. Dr. dr. Doddy M. Soebadi Sp.B, Sp.U(K)
5. Penguji 2 : Dr. dr. Tarmono, Sp.U(K)
6. Penguji 3 : dr. Budiono, M.Kes



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS PENELITIAN	iii
HALAMAN PERSETUJUAN TESIS	iv
HALAMAN PENGESAHAN TESIS.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Kanker Buli	7
2.1.1. Anatomi Buli.....	7
2.1.2. Epidemiologi Kanker Buli	8
2.1.3. Staging Kanker Buli	9
2.1.4. Terapi.....	11
2.1.5. Protokol Kemoterapi pada Urothelial Carcinoma.....	12
2.2. Stem Cell	15
2.2.1. Mesenchymal Stem Cells	15
2.2.1.1 Peran MSCs pada Sel Kanker	16
2.2.1.2 Efek Tumorigenik dari MSCs	17
2.2.1.3 Efek Inhibitori dari MSCs	19
2.2.2. Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells (ADMSC)	22
2.2.3. Conditioned Media MSC.....	24
2.3. Cisplatin.....	25
2.3.1 Sifat Fisik Dan Kimiawi Cisplatin	25

2.3.2	Farmakokinetik	25
2.3.3	Farmakodinamik	25
2.3.4	Mekanisme Kerja Cisplatin.....	26
2.3.5	<i>Inhibitory Concentration (IC) 50 Cisplatin</i>	27
2.4.	Siklus Pembelahan Sel	28
2.5.	Apoptosis	30
2.5.1	Apoptosis Jalur intrinsik	33
2.5.2	Apoptosis jalur ekstrinsik	33
2.6.	Flowcytometri.....	34
2.7.	Viabilitas Sel.....	35
BAB 3 KERANGKA DAN HIPOTESIS PENELITIAN		36
3.1.	Kerangka Konseptual Penelitian	36
3.2	Penjelasan Kerangka Konseptual.....	37
3.3.	Hipotesis Penelitian	41
BAB 4 METODE PENELITIAN.....		43
4.1.	Jenis Penelitian.....	43
4.2.	Rancangan Penelitian	43
4.3.	Tempat penelitian.....	44
4.4.	Waktu Penelitian	44
4.5.	Unit penelitian dan Replikasi.....	44
4.6.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	45
4.7.	Variabel Penelitian.....	45
4.8.	Definisi Operasional.....	46
4.9.	Alat dan Bahan Penelitian	48
4.10.	Cara Kerja.....	48
4.11.	Analisis Statistik	52
4.12.	Biaya Penelitian	53
4.13.	Organisasi Penelitian.....	53
BAB 5 HASIL PENELITIAN.....		54
5.1.	<i>Harvesting Human Adypocyte Derive Mesenchymal Stem Cell</i>	54
5.2.	Karakterisasi hADMSC	56
5.3.	Diferensiasi hADMSC	57

5.3.1. Diferensiasi Adipogenik	57
5.3.2. Diferensiasi Osteogenik	58
5.4. Efek Paparan CM-hADMSC dan Cisplatin pada Apoptosis Sel Kanker Buli	59
5.5. Efek Paparan CM-hADMSC dan Cisplatin pada Viabilitas Sel Kanker Buli	60
BAB 6 PEMBAHASAN	62
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	71
7.1. Kesimpulan	71
7.2. Saran	72
DAFTAR PUSTAKA.....	73
LAMPIRAN.....	83

Pengaruh *Conditioned-Medium Human Adipose - Derived Mesenchymal Stem Cells* dan Cisplatin pada Apoptosis dan Viabilitas Sel Urothelial Kanker Buli

¹Zulfikar Dian Paradillan, ¹Furqan Hidayatullah, ²Indra Bachtiar, ³Arif Rachman, ⁴Indri Lakhsmi Putri, ⁵Fabio Castiglione, ¹Wahjoe Djatisoesanto, ^{1,6}Lukman Hakim

¹Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

²ReGeniC Lab, PT Bifarma Adiluhung and Stem cell & Cancer Institute, PT Kalbe Farma Tbk, Jakarta, Indonesia

³Lembaga Kedokteran Gigi TNI-AL, Surabaya, Indonesia.

⁴Departemen Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetika, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

⁵Urological research institute, Department of Urology, University Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy

⁶Center for Stem Cell research and development, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan dan Tujuan: Kombinasi kemoterapi berbasis platinum adalah terapi yang umum digunakan pada kanker buli. Studi terbaru menunjukkan bahwa *conditioned medium derived mesenchymal stem cells (CM-hADSCs)* memiliki kemampuan untuk menginduksi apoptosis dan menurunkan viabilitas pada beberapa jenis sel kanker termasuk kanker buli. Kami bertujuan untuk mengevaluasi efek kombinasi dosis cisplatin IC50 dan dosis CM-hADCs yang berbeda untuk induksi *late apoptosis* dan penurunan viabilitas pada sel kanker buli (BC).

Bahan dan Metode: BC 5637 (CLS, Jerman) diberi perlakuan dengan dosis cisplatin IC50 dan dosis CM-hADSC (CC) yang berbeda. Semua kelompok diinkubasi selama 48 jam dan diberi perlakuan dengan CC 1: 1, CC 1: 2, dan CC 1: 4 dan kontrol (BC 5637 saja). Viabilitas sel dievaluasi dengan menggunakan uji MTT dan persentase *late apoptosis* dievaluasi menggunakan *fluorescence-activated cell sorting (FACS)*. Analisis statistik menggunakan SPSS 25.

Hasil: FACS menemukan perbedaan signifikan *late apoptosis* pada BC antara 1: 1 CC ($9,89 \pm 0,29$, $p = 0,001$), 1: 2 CC ($7,94 \pm 0,59$, $p = 0,001$), dan 1: 4 CC ($13,05 \pm 0,49$, $p = 0,001$) dibandingkan dengan kontrol. Uji MTT juga menemukan perbedaan yang signifikan dalam viabilitas BC antara 1: 1 CC ($0,72 \pm 0,67$, $p = 0,001$), 1: 2 CC ($0,76 \pm 0,10$, $p = 0,001$), dan 1: 4 CC ($0,66 \pm 0,45$, $p = 0,001$) dibandingkan dengan kontrol ($1,00 \pm 1,00$).

Kesimpulan: Penelitian ini mengungkapkan bahwa CC menurunkan viabilitas sel dan menginduksi *late apoptosis* pada BC. Cisplatin dan CM-hADSC memungkinkan bekerja secara simultan pada kanker buli.

Kata Kunci: Kanker buli, *conditioned-medium adipose derived mesenchymal stem cell (CM-hADSCs)*, Cisplatin, Apoptosis, Viabilitas.

SURAT TUGAS

Nomor : 40 / UN3.1.1 / DL / 2020

Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dengan ini menugaskan :

1. Dr. Tarmono, dr., Sp.U(K) (Ketua)
2. Lukman Hakim, dr., Sp.U(K), MARS, PhD (Anggota)
3. Dr. Wahjoe Djatisoesanto., dr., Sp.U(K) (Anggota)
4. Indri Laksmi Putri, dr., Sp.BP-RE (Anggota)
5. Prof. Dr. Doddy M. Soebadi, Sp.B., Sp.U(K) (Anggota)
6. Budiono, dr., M.Kes (Anggota)

Sebagai Ketua / Anggota Penilai Tesis pada Program Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas nama **Zulfikar Dian Paradilan, dr.** peserta Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Minat Studi Urologi Angkatan Tahun 2015/2016 yang diselenggarakan pada tanggal **22 Januari 2020**.

Surat tugas ini diterbitkan sementara untuk menunggu keluarnya Surat Keputusan dari Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Surabaya, 17 Januari 2020

a.n Dekan
Wakil Dekan I

Prof. Dr. David S. Perdanakusuma, dr., Sp.BP-RE(K)
NIP. 196003051989011002