

3. Menguji Doktor

KODE K012

DESKRIPSI	: Penyanggah Ujian Doktor Terbuka a.n Lobredia Zarasade, dr., SpBP-RE(KKF)	Halaman
BUKTI	: Undangan	02
	SK Dekan FK No 385/Un3.1.1/HK/2021, tanggal 29 Juni 2021	03
	Bukti kinerja yaitu hal sampul, hal pengesahan dll	06



B5.2 7

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Kampus A Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya 60131
Telp. (031) 5020251, 5030252, 5030253 Faks. 5022472
website : <http://www.doktor.fk.unair.ac.id>, email : dekan@fk.unair.ac.id

Nomor : 3951/UN3.1.1/DL/2021
Lampiran :
Hal : Penyanggah Ujian Akhir Tahap 2 (Terbuka)

22 Juni 2021

Kepada Yth,
Dr. Gondo Mastutik, drh., M.Kes
ditempat

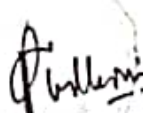
Dengan hormat,

Dengan ini kami mengharap kehadiran Saudara sebagai Penyanggah Ujian Akhir Tahap 2 (Terbuka) Prodi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor atas nama **Lobredia Zarasade, dr., SpBP-RE(KKF)** yang akan diselenggarakan pada :

Hari, tanggal : Selasa, 29 Juni 2021
Pukul : 13.00 – 15.00 WIB
Tempat : Aplikasi Zoom

Demikian untuk diketahui dan atas perhatian Saudara kami sampaikan terima kasih.

a n Dekan
Wakil Dekan I,


Dr. Achmad C. Romdhoni, dr., Sp THT-KL(K), FICS
NIP. 197609022008011009

Catatan

- Dimohon hadir paling lambat 15 menit sebelumnya.
- Pakaian : Pria : Berjas dan berdasi
Wanita : Menyesuaikan.



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Kampus A Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya 60131
Telp. (031) 5020251, 5030252-3 Fax. (031) 5022472
Laman : <http://www.fk.unair.ac.id> e-mail : dekan@fk.unair.ac.id

SALINAN

**KEPUTUSAN
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN
NOMOR 385/UN3.1.1/HK/2021**

TENTANG

**PENYANGGAH UJIAN DOKTOR TERBUKA PROGRAM DOKTOR
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN FAKULTAS KEDOKTERAN
ATAS NAMA LOBREDIA ZARASADE, dr.,Sp.BP-RE(KKF)**

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN,

- Menimbang :
- a. bahwa ujian disertasi tahap I Jenjang Doktor telah dilaksanakan, selanjutnya mahasiswa yang dinyatakan lulus dari ujian tahap I tersebut berhak mengikuti ujian tahap II yang disebut Ujian Doktor Terbuka;
 - b. bahwa nama-nama Penyanggah Ujian Doktor Terbuka yang tercantum dalam lampiran Keputusan ini dinyatakan memenuhi syarat dan bersedia untuk ditetapkan sebagai penyanggah Ujian Doktor Terbuka;
 - c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud pada huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga tentang Penyanggah Ujian Doktor Terbuka Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran.
- Mengingat :
1. Undang-Undang Nomor 20 Tahun 2003 tentang Sistem Pendidikan Nasional (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2003 Nomor 78, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4301);
 2. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 14 Tahun 2005 tentang Guru dan Dosen (Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 157, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4586);
 3. Undang-Undang Nomor 12 Tahun 2012 tentang Pendidikan Tinggi (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 158, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5336);
 4. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 2014 tentang Aparatur Sipil Negara (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 06, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5494);

5. ...

5. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 57 Tahun 1954 tentang Pendirian Universitas Airlangga Di Surabaya sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Pemerintah Nomor 3 Tahun 1955 tentang Pengubahan Peraturan Pemerintah Nomor 57 Tahun 1954. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1954 Nomor 99 Tambahan Lembaran Negara Nomor 695 juncto Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1955 Nomor 4 Tambahan Lembaran Negara Nomor 748);
6. Peraturan Pemerintah Nomor 4 Tahun 2014 tentang Penyelenggaraan Pendidikan Tinggi dan Pengelolaan Perguruan Tinggi. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 16, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5500);
7. Peraturan Pemerintah Nomor 30 Tahun 2014 tentang Statuta Universitas Airlangga. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 100, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5535);
8. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 38 Tahun 2017 tentang Peraturan Pendidikan Universitas Airlangga;
9. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 21 Tahun 2014 tentang Pedoman Pendidikan Program Doktor (S3) Universitas Airlangga;
10. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 1947/H3/KR/2011 tentang Penetapan Ruang Lingkup Program Studi dalam Kategori Monodisiplin, Interdisiplin dan Multidisiplin untuk Pengelolaan Program Magister dan Program Doktor;
11. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 762/UN3/KR/2020 tentang Pengangkatan Dekan Fakultas, Direktur Sekolah Pascasarjana, dan Direktur Rumah Sakit Periode 2020-2025.

MEMUTUSKAN :

Menetapkan : KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN TENTANG PENYANGGAH UJIAN DOKTOR TERBUKA PROGRAM DOKTOR PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN FAKULTAS KEDOKTERAN ATAS NAMA LOBREDIA ZARASADE, dr.,Sp.BP-RE(KKF)

PERTAMA: ...

PERTAMA : Menetapkan Penyanggah Ujian Doktor Terbuka Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran atas nama Lobredia Zarasade, dr.,Sp.BP-RE(KKF). yang dilaksanakan pada tanggal, 29 Juni 2021 dengan susunan nama sebagai berikut:

1. Prof. Dr. David S. Perdanakusum, dr.,Sp.BP-RE(K)
2. Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr.,MS
3. Prof. Dr. Indri Safitri Mukono, dr.,MS
4. Prof. Dr. Ida Bagus Narmada, drg.,Sp.Ort(K)
5. Dr. Iswinarno Doso Saputro, dr.,Sp.BP-RE(K)
6. Dr. Gondo Mastutik, drh.,M.Kes.
7. Viskasari Pintoko Kalanjati, dr.,M.Kes.,PA(K),Ph.D
8. Prof. Dr. I Ketut Suidiana, Drs.,M.Si
9. Prof. Dr. H. Hendy Hendarto, dr.,Sp.OG(K)

KEDUA : Dalam menjalankan tugasnya sebagaimana dimaksud dalam diktum PERTAMA, berpedoman pada peraturan dan ketentuan yang berlaku serta mempertanggungjawabkan tugasnya kepada Dekan Fakultas Kedokteran.

KETIGA : Biaya untuk keperluan tersebut dibebankan pada dana Rencana Kegiatan dan Anggaran Tahunan (RKAT) Fakultas Kedokteran.

KEEMPAT : Keputusan ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Surabaya
pada tanggal 29 Juni 2021

DEKAN,

ttd

Budi Santoso
NIP. 196302171989111001

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Bagian Tata Usaha,

Budi Santoso
NIP. 196507021987011001

SALINAN disampaikan Yth.
1. Rektor Universitas Airlangga
2. Yang bersangkutan

Diterbitkan untuk Ujian Akhir Tahap 2 (Terbuka)

DISERTASI

**ANALISIS METILASI LINE-1 DAN FAKTOR RISIKO LINGKUNGAN
PADA KEMBAR MONOZYGOT NON-SYNDROMIK
CELAH BIBIR DAN LANGIT-LANGIT DI INDONESIA**



LOBREDIA ZARASADE

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2021

**ANALISIS METILASI LINE-1 DAN FAKTOR RISIKO LINGKUNGAN
PADA KEMBAR MONOZYGOT NON-SYNDROMIK
CELAH BIBIR DAN LANGIT-LANGIT DI INDONESIA**

DISERTASI

**Untuk Memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
Fakultas kedokteran Universitas Airlangga
dan dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Akhir Tahap 2 (Terbuka)
29 Juni 2021**

Oleh :

LOBREDIA ZARASADE

011317017318

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2021

LEMBAR PENGESAHAN


DISERTASI

**ANALISIS METILASI LINE-1 DAN FAKTOR RISIKO LINGKUNGAN
PADA KEMBAR MONOZYGOT NON-SYNDROMIK
CELAH BIBIR DAN LANGIT-LANGIT DI INDONESIA**

**YANG TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 20 JUNI 2021**

Oleh

Promotor


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

Ko-Promotor



Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr., MS
NIP. 194912131976031001

Mengetahui

KPS Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor



Prof. Dr. H. Hendy Hendarto, dr., Sp. OG(K)
NIP. 196108172016016101

**Disertasi ini telah diuji dan dinilai
oleh panitia penguji Ujian Tahap 1 (Tertutup)
pada tanggal 15 Juni 2021**

Panitia penguji:

- Ketua** : 1. Prof. Dr. I Ketut Suidiana, drs., M.Si
- Anggota** : 2. Prof. Dr. David S Perdanakusuma dr., SpBP-RE(K)
3. Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr., MS
4. Prof. Retno Handajani, dr., MS, PhD
5. Prof. Dr. Bambang Pardjianto, dr., SpB, SpBP-RE(K).
6. Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., MKes
7. Dr. Ni Wajan Tirthaningsih, dr., MS, PA(K)
8. Dr. Pratiwi Soesilawati, drg., M.Kes

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor : 371 / UN3.1.1/HK/2021
Tanggal : 15 Juni 2021

SUMMARY

Non-syndromic cleft lip and/or palate (NSCLP) is the most common congenital facial defect globally, with an average incidence of 1 per 700 live births (Murray JC et al, 2011). Etiology of NSCLP can be from genetic or environment, including diet, conditions during pregnancy and smoking. Data of DNA methylation can be used to see the effect of environmental factors as a risk factor for NSCLP (Sharp et al, 2017). The LINE-1 (Long Interspersed Nuclear Element) retrotransposon is a transposable element, comprises ~17% human DNA (Beck CR et al., 2011). Twin monozygote (MZ) studies are commonly used to investigate the etiology of inherited common congenital malformations as they share 100% of their genomic information (Carrinci et al, 2019).

This study aims to compare the LINE-1 methylation status in discordant MZ NSCLP twins with co-twin, compare the LINE-1 methylation status between MZ NSCLP discordant twins with controls and correlate environmental factors: diet, cigarette smoke, pregnancy conditions to the incidence of NSCLP.

This is an analytical observational study with a case control design in monozygotic twins. Obtained a total sampling of 8 pairs of NSCLP discordant twins, 2 pairs of NSCLP concordant twins and 2 pairs of normal twins as negative control and positive control.

A questionnaire was conducted to obtain data on risk factors for environmental exposure during pregnancy which included folic acid supplements, pregnancy conditions, diet and cigarette smoke. Tests to determine zygosity used the zygosity kit PowerPlex® Fusion 6C System. DNA was extracted using the DNA Wizard□ Genomic DNA Purification Kit Promega A 1120. Bisulfite treatment was carried out using the

Metyledge Bisulte with conversion System (50 reaction) Promega N 1310. The sample was then amplified by PCR methylation with the following primer LINE-1 (accession no. X58075) : 5'-TTTTGAGTTAGGTGTGGGATATA-3' and 5'-Bio-AAATCAAAAATTCCCTTTC-3' (Khan, et.al,2018). PCR was visualized by electrophoresis, then Sanger sequencing was performed. LINE-1 sequencing data were read with the Sequence Scanner from Applied Biosystem 2 and methylation quantification analysis.

This is the first study of methylation on Non-syndromic Cleft Lip and Palate twin in Indonesia. The results of the zygosity test showed that 11 pairs of twins were monozygotic and 1 pair of discordant NSCLP twins were dizygotic. The results showed that there was no significant difference in LINE-1 methylation status between NSCLP MZ discordant twins. There was a significant difference in LINE-1 methylation in MZ discordant twins against concordant twins, and both NSCLP and Normal twins, namely in NSCLP of MZ discordant twins LINE-1 methylation was higher than that of MZ NSCLP concordant twins ($p=0.093$) (1-tailed $p < 0.05$), and non- NSCLP of MZ discordant twins were LINE-1 methylated higher than MZ Normal concordant twins ($p=0.021$) (1-tailed $p<0.05$).

The results of the questionnaire showed that 8 out of 10 (80%) mothers who had SBLNS twins including those with discordant and concordant rarely consumed meat, only 1-2 times per week, however, statistical analysis showed that impaired 1st trimester intake, exposure to cigarette smoke, or a low-meat diet were not risk factors for changes in methylation ($p>0.05$).

ABSTRACT

Analyzing LINE-1 Methylation and Environmental Risk Factors in Twin Monozygotic Non-Syndromic Cleft Lip and Palate in Indonesia.

Background : Environmental factors such as diet, folic acid intake , smoking, have been associated with an increased Non-syndromic Cleft Lip and Palate (NSCLP) risk through DNA methylation changes. The aim of this study is to investigate the methylation of Long Interspersed Nucleotide Element-1 (LINE-1), as an indicator of global methylation, in twin monozygotic Non-syndromic Cleft Lip palate (NSCLP) in Indonesia and its association with environment risk factors.

Methods : DNA from PBMC were taken from 12 twins, which include of 8 twins NSCLP discordant, 2 twins NSCLP concordant and 2 twins non-CLP (Normal) for zygoty test and methylation. Analyzing LINE-1 methylation by DNA Bisulfite treatment, PCR Electrophoresis, Sanger Sequencing and sequence scanner 2 software. Environment risk factors data were taken from questioner.

Results : One of 12 twin pairs NSCLP discordant was dizygotic, i.e. twin NSCLP discordant. Mean of quantification methylation of all samples was 78,85%. There was no significant difference of LINE-1 methylation between twin pair in all twin pairs. LINE-1 Methylations on affected twin MZ discordant were higher than twins MZ NSCLP concordant ($p=0.093$) and methylation on non-affected twin MZ discordant were higher than non-CLP twins ($p=0,042$). There was no significant association between LINE-1 methylation and environmental risk factors, although in nominal there is a difference.

Conclusion : There were no difference LINE-1 methylation in twin MZ NSCLP discordant. There was a significant difference between LINE-1 methylation in twin MZ NSCLP discordant and twin MZ concordant both NSCLP and non-CLP. There was no significant association between LINE-1 methylation and environmental risk factors.

Keywords : methylation, LINE-1, twin monozygotic discordant, Non-Syndromic Cleft Lip and Palate (NSCLP)