



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Kampus A Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya 60131
Telepon 031-5020251, 031-5030253, Fax 031-5022472
Website : <http://www.fk.unair.ac.id>, Email : dekan@fk.unair.ac.id

SALINAN

**KEPUTUSAN
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN
NOMOR 497/UN3.1.1/HK.04/2020**

TENTANG

**PENGANGKATAN PROMOTOR DAN KO-PROMOTOR
PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN TAHUN 2020**

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN,

- Menimbang :
- a. bahwa untuk mendukung kelancaran proses belajar mengajar pada Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran di Fakultas Kedokteran, maka perlu mengangkat Promotor dan Ko-Promotor di Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Tahun 2020;
 - b. bahwa nama-nama yang tercantum dalam lampiran keputusan ini dinyatakan telah memenuhi syarat dan bersedia untuk diangkat sebagai Promotor dan ko-Promotor di Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Tahun 2020;
 - c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud pada huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran tentang Pengangkatan Promotor dan Ko-Promotor Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Tahun 2020.
- 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 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 27 Tahun 2018 tentang Peraturan Pendidikan Universitas Airlangga;
9. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 21 Tahun 2014 tentang Pedoman Pendidikan Program Doktor (S3) Universitas Airlangga;
10. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 28 Tahun 2017 tentang Pedoman Pendidikan Program Doktor (S3) Universitas Airlangga;
11. 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;
12. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 762/UN3/2020 tentang Pengangkatan Dekan Fakultas, Direktur Sekolah Pascasarjana, dan Direktur Rumah Sakit Periode 2020-2025.

MEMUTUSKAN:

- Menetapkan : **KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN TENTANG PENGANGKATAN PROMOTOR DAN KO-PROMOTOR PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN FAKULTAS KEDOKTERAN TAHUN 2020.**
- PERTAMA : Mengangkat Promotor dan Ko-Promotor Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Tahun 2020, dengan susunan nama sebagaimana tercantum dalam lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari keputusan ini.
- KEDUA : Dalam menjalankan tugasnya sebagaimana dimaksud dalam bunyi penetapan PERTAMA, berpedoman pada peraturan dan ketentuan yang berlaku serta mempertanggungjawabkan tugasnya kepada Dekan Fakultas Kedokteran.

KETIGA: ...

- KETIGA : Biaya untuk keperluan tersebut dibebankan dari dana Rencana Kerja dan Anggaran Tahunan (RKAT) tahun berjalan pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- KEEMPAT : Keputusan ini mulai berlaku pada tahun 2020 dan berakhir setelah mahasiswa tersebut dinyatakan Lulus.

Ditetapkan di Surabaya
pada tanggal 31 Desember 2020

DEKAN,

ttd

BUDI SANTOSO
NIP 196302171989111001

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Bagian Tata Usaha,

Basuni
NIP 196501021987011001

SALINAN disampaikan Yth.
1. Rektor Universitas Airlangga
2. KPS S3 Ilmu Kedokteran
3. Yang bersangkutan

KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN**NOMOR : 497/UN3.1.1/HK.04/2020 TANGGAL, 31 DESEMBER 2020****TENTANG : PENGANGKATAN PROMOTOR DAN KO-PROMOTOR PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN TAHUN 2020.**

NO	PROMOTOR	KO-PROMOTOR	MAHASISWA
	Angkatan Tahun 2014-2015		
1.	Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Sc., Sp.PD-KEMD., FINASIM	Dr. Soebagijo Adi Soelistijo, dr, Sp.PD-KEMD.FINASIM	Jongky Hendro Prayitno, dr., Sp.PD-KEMD
2.	Prof. Dr. Usman Hadi, dr.,Sp.PD.,K.PTI	Dr. Soebagijo Adi Soelistijo, dr, Sp.PD-KEMD.FINASIM	Novira Widajanti,dr., Sp.PD, K-Ger
3.	Prof. Dr. H. Joewono Soeroso, dr., M.Sc., Sp.PD., K-R,FINASIM	Prof. Dr. Aryati, dr., MS., Sp.PK(K)	Lita Diah Rahmawati,dr., Sp.PD-KR
4.	Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., Sp.KK(K)	Dr. Gatot Soegiarto, dr, Sp.PD.K-AI, FINASIM	Deasy Fetarayani, dr., Sp.PD, K-AI
	Angkatan Tahun 2015-2016		
5.	Dr. Margarita Maria Maramis, dr. Sp.KJ(K),FISCM	Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes	Sri Astutik Andayani , S.Kep.NS., M.Kes
	Angkatan Tahun 2016-2017		
6.	Prof. Dr. I Ketut Suidiana, Drs.,M.Si	Dr. Muhtarum Yusuf, dr., Sp.THT-KL(K)	Etty Hary Kusumastuti, dr., Sp.PA(K)
	Angkatan Tahun 2017-2018		
7.	Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., Sp.KK(K)	1. Dr. M. Yulianto Listiawan,dr., Sp.KK(K) 2. Prof. Dr. H. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K)	Trisniartami Setyaningrum, dr., Sp.KK(K)

8.	Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., Sp.KK(K)	1. Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K) 2. Dr. M. Yulianto Listiawan,dr., Sp.KK(K)	Linda Astari, dr., Sp.KK
Angkatan Tahun 2018-2019			
9.	Dr. Ferdiansyah, dr., Sp.OT(K)	1. Dr. Heri Suroto, dr., Sp.OT(K) 2. Prof. Dr. Dwikora Novembri Utomo, dr.,Sp.OT(K)	Sholahuddin Rhatomy, dr., Sp.OT(K)
10.	Dr. Ferdiansyah, dr., Sp.OT(K)	1. Prof. Dr. Dwikora Novembri Utomo, dr.,Sp.OT(K)	R. Andhi Prijosedjati, dr., Sp.OT(K)Spine
11.	Dr. Ferdiansyah, dr., Sp.OT(K)	1. Dr. Heri Suroto, dr., Sp.OT(K) 2. Prof. Dr. Dwikora Novembri Utomo, dr.,Sp.OT(K)	Tito Sumarwoto, dr, M.Kes., Sp.OT(K)
12.	Dr. Ferdiansyah, dr., Sp.OT(K)	1. Dr. Heri Suroto, dr., Sp.OT(K) 2. Prof. Dr. Dwikora Novembri Utomo, dr.,Sp.OT(K)	Romaniyanto, dr., SpOT (K) Spine
13.	Prof. Dr. H. Hendy Hendaro, dr., Sp.OG(K)	Prof. Dr. Widjiati, drh.,M.Si	Linda Margrethe Mamengko, dr., Sp.OG(K)
14.	Prof. Dr. H. Muhammad Amin, dr., Sp.P(K)	Dr. Yulistiani, Dra., Apt., M.Si	Adyan Donastin, dr., Sp.P
15.	Prof. Dr. H. Hendy Hendaro, dr., Sp.OG(K)	Dr. Aty Widyawaruyanti, M.Si., Apt	Jansen Loudwik Lalandos, dr., Sp.OG
16.	Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K)	Dr. Agus Turchan, dr., Sp.BS	Olivia Mahardani Adam, dr., Sp.S

Angkatan Tahun 2018-2019 RPL			
17.	Prof. Sri Herawati Juniati, dr., Sp.THT-KL(K)	1. Dr. Muhtarum Yusuf, dr., Sp.THT-KL(K) 2. Prof. Indah S. Tantular, dr., M.Kes., PhD., Sp.Par(K)	Rizka Fathoni Perdana, dr., Sp.T.H.T.K.L(K)., FICS
18.	Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., Sp.KK(K)	Prof. Indah S. Tantular, dr., M.Kes., PhD., Sp.Par(K)	Dwi Murtiastutik, dr., Sp.KK(K)
19.	Prof. Dr. Ni Made Mertaniasih, dr., MS., Sp.MK(K)	1. Dr. Johannes Nugroho Eko P, dr., Sp.JP(K) 2. Dr. Budi Suprapti, M.Si, Apt	Tutik Kusmiati, dr., Sp.P(K)., FAPSR
20.	Prof. Dr. Teddy Ontoseno, dr., Sp.A(K)., Sp.JP.FIHA	Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K)	Neurinda Permata Kusumastuti, dr., Sp.A(K)
21.	Prof. Dr. Irwanto, dr.,Sp.A(K)	Dr. Margarita Maria Maramis, dr. Sp.KJ(K),FISCM	Azwin Mengindra Putera, dr., Sp.A
Angkatan Tahun 2019-2020 Gasal			
22.	Prof. Dr. Aryati, dr., MS., Sp.PK(K)	Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., Sp.A(K)	Betty Agustina Tambunan, dr., Sp.PK
23.	Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., Sp.A(K)	Dr. Risa Etika, dr., Sp.A(K)	Dina Angelika, dr., Sp.A
24.	Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., Sp.KK(K)	Dr. M. Yulianto Listiawan,dr.,Sp.KK(K)	Putri Hendria Wardhani, dr., Sp.KK
25.	Prof. Dr. Usman Hadi, dr.,Sp.PD.,K.PTI	Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., M.Sc., Sp.Par(K)	Insani Budiningsih, dr., M.Imun
26.	Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., MS., Sp.MK(K)	Dr. Wiwiek Tyasningsih, drh., M.Kes	Tessa Sjahriani, dr., M.Kes

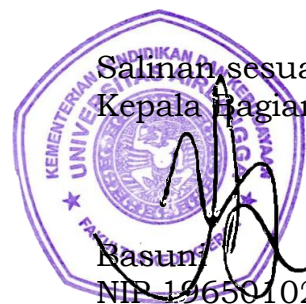
27.	Prof. Dr. David S. Perdanakusuma, dr., Sp.BP-RE(K)	1. Dr. Iswinarno Doso Saputro, dr., Sp.BP-RE(K) 2. Dr. Ir. Misnawi	Ulfa Elfiah, dr., Sp.BP-RE(K)
28.	Prof. Dr. Aryati, dr., MS., Sp.PK(K)	Prof. Dr. Widjiati, drh., M.Si	Gilang Nugraha, S.Si., M.Si
29.	Muhammad Miftahussurur, dr., M.Kes., Ph.D., Sp.PD	Prof. Maria Lucia Inge Lusida, dr., M.Kes., Ph.D., Sp.MK(K)	Yudith Annisa Ayu Rezkitha, dr., Sp.PD
Angkatan Tahun 2019-2020 Genap			
30.	Prof. Djoko Santoso, dr., Ph.D., Sp.PD, K-GH., FINASIM	Prof. Dr. Dwikora Novembri Utomo, dr., Sp.OT(K)	Kukuh Dwiputra Hernugrahanto, dr., Sp.OT
31.	Dr. Roedi Irawan, dr., M.Kes., Sp.A(K)	Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., Sp.A(K)	Meta Herdiana Hanindita, dr., Sp.A(K)
32.	Muhammad Miftahussurur, dr., M.Kes., Ph.D., Sp.PD	Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., Sp.MK(K)	Titong Sugihartono, dr., Sp.PD, K-GEH, FINASIM
Angkatan Tahun 2020-2021 Gasal			
33.	Prof. Dr. Dwikora Novembri Utomo, dr., Sp.OT(K)	Dr. Heri Suroto, dr., Sp.OT(K)	I Nyoman Semita, dr., Sp.OT(K)Spine

Ditetapkan di Surabaya
pada tanggal 31 Desember 2020

DEKAN,

ttd

BUDI SANTOSO
NIP 196302171989111001



Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Bagian Tata Usaha,

Rasun
NIP 196501021987011001

DISERTASI

**MEKANISME PERBAIKAN *VAGINAL LAXITY* YANG DITERAPI
DENGAN KOMBINASI LASER FRAKSIONAL *ERBIUM YTTTRIUM
ALUMUNIUM GARNET (ER:YAG)* DAN TOPIKAL PRODUK
METABOLIT *AMNIOTIC MEMBRANE STEM CELL (PM-AMSC)***



TRISNIARTAMI SETYANINGRUM

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA**

2021

DISERTASI

**MEKANISME PERBAIKAN *VAGINAL LAXITY* YANG DITERAPI
DENGAN KOMBINASI LASER FRAKSIONAL *ERBIUM YTTTRIUM
ALUMUNIUUM GARNET (ER: YAG)* DAN TOPIKAL PRODUK
METABOLIT *AMNIOTIC MEMBRANE STEM CELL (PM-AMSC)***



TRISNIARTAMI SETYANINGRUM

011717017311

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA**

2021

DISERTASI

**MEKANISME PERBAIKAN *VAGINAL LAXITY* YANG DITERAPI
DENGAN KOMBINASI LASER FRAKSIONAL *ERBIUM YTTTRIUM
ALUMUNIUM GARNET (ER: YAG)* DAN TOPIKAL PRODUK
METABOLIT *AMNIOTIC MEMBRANE STEM CELL (PM-AMSC)***

TRISNIARTAMI SETYANINGRUM

011717017311

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA**

2021

**MEKANISME PERBAIKAN *VAGINAL LAXITY* YANG DITERAPI
DENGAN KOMBINASI LASER FRAKSIONAL *ERBIUM YTTTRIUM
ALUMUNIUM GARNET (ER: YAG)* DAN TOPIKAL PRODUK
METABOLIT *AMNIOTIC MEMBRANE STEM CELL (PM-AMSC)***

DISERTASI

**Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
dan dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Akhir Tahap 1 (Tertutup)**

Oleh:

TRISNIARTAMI SETYANINGRUM

011717017311

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA**

2021

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini saya :

Nama : Trisniartami Setyaningrum, dr., SpKK(K)
NIM : 01171701731
Program Studi : Ilmu Kedokteran
Alamat / No. Telp : Jl. Prof. Dr. Moestopo 162 Surabaya / 0811300192

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Disertasi saya ini adalah asli dan benar-benar hasil karya sendiri, dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatas namakan saya, serta bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (plagiatism) dari hasil karya orang lain. Disertasi belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik baik di Universitas Airlangga, maupun di Perguruan Tinggi lainnya;
2. Dalam Disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar kepustakaan;
3. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya, dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh. Karena karya tulis Disertasi ini, serta sanksi-sanksi lainnya sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Surabaya, 10 Februari 2022

Yang membuat pernyataan,



Trisniartami Setyaningrum

NIM. 01171701731

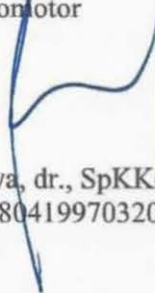
LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

MEKANISME PERBAIKAN *VAGINAL LAXITY* YANG DITERAPI DENGAN
KOMBINASI LASER FRAKSIONAL *ERBIUM YTTRIUM ALUMINIUM GARNET* (ER:
YAG) DAN TOPIKAL PRODUK METABOLIT *AMNIOTIC MEMBRANE STEM CELL*
(PM-AMSC)

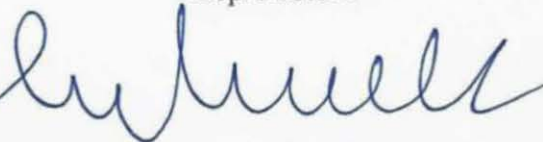
YANG TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 7 FEBRUARI 2022

Oleh
Promotor



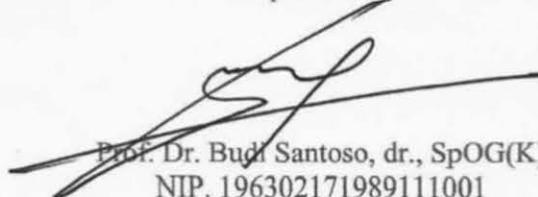
Prof. Dr. Cita Rosita S. Prakoeswa, dr., SpKK(K), FINS-DV, FAADV
NIP. 196708041997032002

Kopromotor I



Dr. M. Yulianto Listiawan, dr., SpKK(K), FINS-DV, FAADV
NIP. 196107221987031006

Kopromotor II



Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K)
NIP. 196302171989111001

**Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan dinilai
oleh Panitia Penguji Ujian Tahap 1 (Tertutup)
pada tanggal 13 Desember 2021**

Panitia Penguji :

Ketua : Prof. Soetjipto, dr., M.S. Ph.D

Anggota :

1. Prof. Dr. Cita Rosita S. Prakoeswa, dr., SpKK(K), FINS DV, FAADV
2. Dr. M. Yulianto Listiawan, dr., SpKK(K), FINS DV, FAADV
3. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K)
4. Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh., MSc.
5. Prof. Dr. Widjiati, drh., MSi.
6. Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes.
7. Arief Budiyanto, dr., SpKK(K), Ph.D., FINS DV, FAADV

Penulis

RINGKASAN

MEKANISME PERBAIKAN *VAGINAL LAXITY* YANG DITERAPI DENGAN KOMBINASI LASER FRAKSIONAL *ERBIUM YTTTRIUM ALUMUNIUM GARNET (ER:YAG)* DAN TOPIKAL PRODUK METABOLIT *AMNIOTIC MEMBRANE STEM CELL (PM-AMSC)*

Vaginal laxity merupakan masalah yang sering terjadi pada wanita terutama pasca melahirkan berulang. Hal ini sering berdampak berkurangnya sensasi atau kepuasan seksual menurun. *Vaginal laxity* terjadi pada 38% wanita terkait pasca persalinan pervagina, inkontinensia urin stres, berkurangnya sensasi vagina dan kehidupan seksual yang memburuk. Terapi laser pada *vaginal laxity* dapat menggunakan laser ablatif, salah satu nya adalah laser fraksional Er:YAG 2.940 nm. Terapi laser ini merupakan terapi minimal invasif, dengan waktu penyembuhan atau pemulihan yang singkat. Beberapa penelitian tentang terapi laser fraksional Er:YAG pada *vaginal laxity* secara kuesioner hasil yang di dapat beragam, mulai kepuasan yang tinggi sampai tidak puas, sehingga dengan penambahan topikal PM-AMSC pada terapi laser ini diharapkan hasilnya lebih baik. Topikal PM-AMSC telah terbukti baik diberikan pada terapi setelah laser fraksional ablatif pada kelainan kulit seperti skar akne, penuaan kulit karena sinar

matahari. PM-AMSC mengandung sitokin dan *growth factor*, sehingga akan mempengaruhi proses penyembuhan luka

Tujuan penelitian ini adalah membuktikan adanya perbaikan *vaginal laxity* melalui ekspresi HSP-70, IL-1, TGF- β , VEGF, kolagen I, elastin, TIMP-1, aktivitas MMP-1, dan ketebalan mukosa vagina pada terapi laser fraksional Er:YAG kombinasi PM-AMSC pada tikus model *vaginal laxity*.

Penelitian ini menggunakan *post-test only control group design*, menggunakan 36 tikus jenis *Rattus norvegicus strain Wistar* yang dibuntingkan dan diberikan perlakuan pada hari ke 2 (dua) pasca persalinan pervagina 1 kali, jumlah anak 6-8. Dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing 9 ekor. Kelompok K1 (tikus 2 hari pasca persalinan vagina dan gel tanpa PM-AMSC, kemudian diterminasi); K2 (tikus 2 hari pasca persalinan pervaginam, diberi gel tanpa PM-AMSC ditunggu 21 hari kemudian diterminasi); P1 (tikus 2 hari pasca persalinan pervaginam, dilakukan laser fraksional Er:YAG dan gel tanpa PM-AMSC, ditunggu 21 hari, kemudian diterminasi); P2 (tikus 2 hari pasca persalinan pervaginam, dilakukan laser fraksional Er:YAG dan gel PM-AMSC, ditunggu 21 hari, kemudian diterminasi). Dilakukan pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia ekspresi ekspresi HSP-70, IL-1, TGF- β , VEGF, kolagen I, elastin, TIMP-1, aktivitas MMP-1, dan ketebalan mukosa vagina pada terapi laser fraksional Er:YAG kombinasi PM-AMSC.

Hasil penelitian menunjukkan pada kelompok P2 rerata ekspresi HSP-70 ($6,59 \pm 0,94$); IL-1 ($5,92 \pm 1,48$); TGF- β ($5,51 \pm 1,10$); VEGF ($4,80 \pm 1,76$); kolagen I ($7,12 \pm 1,39$); elastin ($4,90 \pm 0,90$); TIMP-1 ($5,22 \pm 1,64$); ketebalan mukosa vagina ($751,62 \pm 84,13$) lebih tinggi dibanding rerata ekspresi HSP-70

(5,41 ± 1,19); IL-1 (5,56 ± 1,07); TGF-β (4,77 ± 2,00); VEGF (4,78 ± 1,63); kolagen I (6,89 ± 1,81); elastin (4,50 ± 0,96); TIMP-1 (5,03 ± 1,39); ketebalan mukosa vagina (4,44 ± 1,82) pada kelompok P1; sedangkan aktivitas MMP-1 kelompok P2 (4,24 ± 1,55) lebih rendah dibanding P1 (4,44 ± 1,82). Terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada ekspresi HSP-70 antar semua kelompok kecuali K2 dengan P1 ($p > 0,05$); dan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada aktivitas MMP-1 kelompok K2 (5,79 ± 0,83) lebih rendah dari kelompok P1 (4,44 ± 1,82) dan kelompok K1 (5,74 ± 1,03) lebih rendah dari kelompok P2 (4,24 ± 1,55); serta terdapat perbedaan signifikan pada ketebalan mukosa vagina di semua kelompok kecuali K2 dengan P1 ($p > 0,05$). Pemberian kombinasi laser fraksional Er:YAG dan topikal PM-AMSC berpengaruh secara langsung terhadap ketebalan mukosa vagina ($B = 0,904$; $p < 0,05$) yaitu meningkatkan ketebalan mukosa vagina. Terapi kombinasi laser fraksional Er:YAG dan PM-AMSC meningkatkan HSP-70 ($B = 0,566$; $p < 0,05$) dan menurunkan aktivitas MMP-1 ($B = -0,558$; $p < 0,05$), tetapi HSP-70 dan MMP-1 tidak berpengaruh terhadap ketebalan mukosa vagina. Terapi kombinasi laser fraksional Er:YAG dan PM-AMSC juga mempengaruhi TGF-β terhadap IL-1 ($B = 0,382$; $p < 0,05$), tetapi keduanya tidak mempengaruhi ketebalan mukosa vagina.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah terjadi peningkatan ekspresi HSP-70, dan ketebalan mukosa vagina pada terapi laser fraksional Er:YAG kombinasi topikal PM-AMSC dibanding terapi tunggal laser Er:YAG pada hewan coba *vaginal laxity* hari ke 21 setelah terapi. Pemberian terapi kombinasi laser fraksional Er:YAG dan topikal PM-AMSC dapat meningkatkan ketebalan mukosa

vagina atau memperbaiki *vaginal laxity* pada hewan coba *vaginal laxity* 21 hari setelah terapi.

SUMMARY

MECHANISM OF VAGINAL LAXITY REPAIR USING COMBINATION OF ERBIUM YTTRIUM ALUMINUM GARNET (ER:YAG) FRACTIONAL LASER AND TOPICAL AMNIOTIC MEMBRANE STEM CELL-METABOLITE PRODUCTS (AMSC-MP)

Vaginal laxity is a problem that often occurs in women, especially after repeated childbirth. Vaginal laxity may results in decreased sexual sensation or satisfaction. Vaginal laxity occurs in 38% of women due to postpartum vaginal delivery, stress urinary incontinence, reduced vaginal sensation and worsening sexual life. Laser therapy for vaginal laxity can use ablative lasers, one of which is the 2,940 nm Er:YAG fractional laser. Laser therapy is a minimally invasive therapy with a short healing or recovery time. In several studies on Er:YAG fractional laser therapy for vaginal laxity, the results obtained from the questionnaire varied, ranging from high satisfaction to dissatisfaction. In this study, with the addition of topical AMSC-MP to laser therapy, better results are expected. Topical AMSC-MP has proven suitable for therapy after ablative fractional laser in skin disorders such as acne scars and skin aging due to sunlight.

AMSC-MP contains cytokines and growth factors so that it will affect the wound healing process

The purpose of this study was to prove the repair of vaginal laxity through the expression of HSP-70, IL-1, TGF- β VEGF, collagen I, elastin, TIMP-1, MMP-1 activity, and the thickness of the vaginal mucosa in the treatment combination of fractional laser Er:YAG and AMSC-MP topical in the vaginal laxity rat model.

This research used a post-test only control group design, using 36 mice species *Rattus norvegicus* strain Wistar which pregnant and given treatment on day 2 (two) postpartum vaginally the first time, the number of children 6-8—divided into four groups, every nine tails. Group K1 (rats two days postpartum and gel without AMSC-MP, then terminated); K2 (rats 2 days after vaginal delivery, given gel without AMSC-MP, waited 21 days and then terminated); P1 (mice two days after vaginal delivery, Er:YAG fractional laser and gel without AMSC-MP was performed, waited 21 days, then terminated); P2 (rats two days after vaginal delivery, Er:YAG fractional laser and AMSC-MP gel was performed, waited 21 days, then terminated). Performed histopathology and immunohistochemical examination of expression of HSP-70, IL-1, TGF- β , VEGF, collagen I, elastin, TIMP-1, MMP-1 activity, and the thickness of the vaginal mucosa in the treatment combination of Er:YAG fractional laser and AMSC-MP.

The results showed the P2 group mean of expression of HSP-70 ($6,59 \pm 0,94$), IL-1($5,92 \pm 1,48$), TGF- β ($5,51 \pm 1,10$), VEGF ($4,80 \pm 1,76$), collagen I ($7,12 \pm 1,39$), elastin ($4,90 \pm 0,90$), TIMP-1 ($5,22 \pm 1,64$), the thickness of the vaginal mucosa ($751,62 \pm 84,13$) more than the average high expression of HSP-

70 ($5,41 \pm 1,19$), IL-1 ($5,56 \pm 1,07$), TGF- β ($4,77 \pm 2,00$), VEGF ($4,78 \pm 1,63$), collagen I ($6,89 \pm 1,81$), elastin ($4,50 \pm 0,96$), TIMP-1 ($5,03 \pm 1,39$), the thickness of the vaginal mucosa ($4,44 \pm 1,82$) in the group P1; whereas the activity of MMP-1 group P2 ($4,24 \pm 1,55$) lower than P1 ($4,44 \pm 1,82$). There was a significant difference ($p < 0.05$) in the expression of HSP-70 between all groups except K2 and P1 ($p > 0.05$); and there was a significant difference ($p < 0.05$) in the activity of MMP-1 group K2 ($5,79 \pm 0,83$) lower than group P1 ($4,44 \pm 1,82$) and group K1 ($5,74 \pm 1,03$) lower than group P2 ($4,24 \pm 1,55$); and a significant difference in vaginal mucosal thickness in all groups except K2 and P1 ($p > 0.05$). The combination of Er: YAG fractional laser and AMSC-MP topical had a direct effect on the thickness of the vaginal mucosa ($B=0.904$; $p < 0.05$), namely increasing the thickness of the vaginal mucosa. Er:YAG fractional laser and AMSC-MP combination therapy increased HSP-70 ($B=0.566$; $p < 0.05$) and decreased MMP-1 activity ($B=-0.558$; $p < 0.05$), but HSP-70 and MMP-1 did not affect vaginal mucosal thickness. Combination therapy is Er:YAG fractional laser and AMSC-MP also affect TGF- β against IL-1 ($B = 0.382$; $p < 0.05$), but they do not affect the thickness of the vaginal mucosa.

The conclusion of this study is an increase in the expression of HSP-70, and the thickness of the vaginal mucosa in the treatment of ER:YAG fractional laser combination of topical AMSC-MP compared to single therapy with Er:YAG fractional laser in experimental animals vaginal laxity 21 days after therapy. Combination therapy with Er:YAG fractional laser and topical AMSC-MP can increase the vaginal mucosal thickness or improve vaginal laxity in experimental vaginal laxity animals 21 days after therapy.

ABSTRAK

MEKANISME PERBAIKAN *VAGINAL LAXITY* YANG DITERAPI DENGAN KOMBINASI LASER FRAKSIONAL *ERBIUM YTTTRIUM ALUMUNIUUM GARNET (ER: YAG)* DAN TOPIKAL PRODUK METABOLIT *AMNIOTIC MEMBRANE STEM CELL (PM-AMSC)*

Latar belakang: *Vaginal laxity* sering terjadi pada wanita pasca melahirkan berulang. Terapi laser fraksional Er:YAG telah digunakan untuk terapi *vaginal laxity*, dengan hasil yang beragam secara subyektif, hasil terapi didapatkan dari kepuasan yang tinggi sampai tidak puas, sehingga dengan penambahan topikal PM-AMSC diharapkan dapat memberikan hasil yang lebih baik.

Tujuan: membuktikan adanya perbaikan *vaginal laxity* melalui ekspresi HSP-70, IL-1, TGF- β , VEGF, kolagen I, elastin, TIMP-1, aktivitas MMP-1, dan ketebalan mukosa vagina pada terapi laser fraksional Er:YAG kombinasi PM-AMSC pada tikus model *vaginal laxity*

Metode: Suatu penelitian *post-test only control group design*, pada 36 tikus jenis *Rattus norvegicus strain Wistar* yang dibuntingkan dan diberikan perlakuan pada hari ke-2 pasca persalinan pervagina. Dibagi menjadi 4 kelompok, kelompok K1(diberi gel tanpa PM-AMSC, kemudian diterminasi); K2 (diberi gel tanpa PM-AMSC ditunggu 21 hari kemudian diterminasi); P1 (dilakukan laser fraksional Er:YAG diberi gel tanpa PM-AMSC, ditunggu 21 hari, kemudian diterminasi); P2 (dilakukan laser fraksional Er:YAG diberi gel PM-AMSC, ditunggu 21 hari, kemudian diterminasi). Dilakukan pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia ekspresi ekspresi HSP-70, IL-1, TGF- β , VEGF, kolagen I, elastin, TIMP-1, aktivitas MMP-1, dan ketebalan mukosa vagina.

Hasil: Terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada ekspresi HSP-70 antar semua kelompok kecuali K2 dengan P1 ($p > 0,05$); dan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada aktivitas MMP-1 kelompok K2 ($5,79 \pm 0,83$) lebih rendah dari kelompok P1($4,44 \pm 1,82$) dan kelompok K1 ($5,74 \pm 1,03$) lebih rendah dari kelompok P2 ($4,24 \pm 1,55$); serta terdapat perbedaan signifikan pada ketebalan mukosa vagina di semua kelompok kecuali K2 dengan P1 ($p > 0,05$). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok pada ekspresi IL-1, TGF- β , VEGF, kolagen I, elastin, TIMP-1. Pemberian kombinasi laser fraksional Er:YAG

dan topikal PM-AMSC berpengaruh secara langsung terhadap ketebalan mukosa vagina ($B=0,904$; $p<0,05$). Terapi kombinasi laser fraksional Er:YAG dan PM-AMSC meningkatkan HSP-70 ($B=0,566$; $p<0,05$) dan menurunkan aktivitas MMP-1 ($B=-0,558$; $p<0,05$), tetapi HSP-70 dan MMP-1 tidak berpengaruh terhadap ketebalan mukosa vagina. Terapi kombinasi laser fraksional Er:YAG dan PM-AMSC juga mempengaruhi TGF- β terhadap IL-1 ($B=0,382$; $p<0,05$), tetapi TGF- β terhadap IL-1 tidak mempengaruhi ketebalan mukosa vagina.

Kesimpulan: Ekspresi HSP-70 dan ketebalan mukosa vagina pada terapi laser fraksional Er:YAG kombinasi PM-AMSC pada tikus model *vaginal laxity* lebih tinggi dibandingkan terapi tunggal laser fraksional Er:YAG. Terapi kombinasi ini mempengaruhi ketebalan mukosa vagina.

Kata kunci: laser fraksional Er:YAG, PM-AMSC, *vaginal laxity*, ketebalan mukosa vagina

ABSTRACT

MECHANISM OF VAGINAL LAXITY REPAIR USING COMBINATION OF ERBIUM YTTRIUM ALUMINUM GARNET (ER: YAG) FRACTIONAL LASER AND TOPICAL AMNIOTIC MEMBRANE STEM CELL-METABOLITE PRODUCTS (AMSC-MP)

Background: Vaginal laxity often occurs in women after repeated childbirth. Er: YAG fractional laser therapy has been used for vaginal laxity therapy, with subjectively varying results, from satisfaction with therapeutic results ranging from high satisfaction to dissatisfaction, so that with the addition of topical AMSC-MP, it is expected to provide better results. The purpose of this study was to prove the repair of vaginal laxity through the expression of HSP-70, IL-1, TGF- β , VEGF, collagen I, elastin, TIMP-1, MMP-1 activity, and the thickness of the vaginal mucosa in the treatment of fractional laser Er: YAG combination PM - AMSC in the vaginal laxity rat model

Methods: A study of post-test only control group design, at 36 rat species *Rattus norvegicus* strain Wistar which pregnant and given treatment on days-2 vaginally postpartum. Divided into four groups, group K1 (given gel without AMSC-MP, then terminated); K2 (given gel without AMSC-MP, waited 21 days and then terminated); P1 (performed by Er:YAG fractional laser given gel without AMSC-MP, waited for 21 days, then terminated); P2 (performed by Er:YAG fractional laser treated with AMSC-MP gel, waited 21 days, then terminated). Histopathology and immunohistochemical expression of HSP-70, IL-1, TGF- β , VEGF, collagen I, elastin, TIMP-1, MMP-1 activity, and the thickness of the vaginal mucosa were performed.

Results: There was a significant difference ($p<0.05$) in the expression of HSP-70 between all groups except K2 and P1 ($p>0.05$); and there was a significant difference ($p<0.05$) in the activity of MMP-1 group K2 ($5,79 \pm 0,83$) lower than group P1 ($4,44 \pm 1,82$) and group K1 ($5,74 \pm 1,03$) lower than group P2 ($4,24 \pm 1,55$); and a significant difference in vaginal mucosal thickness in all groups except K2 and P1 ($p>0.05$). There were not significant difference ($p>0,05$) in expression of IL-1, TGF- β , VEGF, collagen I, elastin, TIMP-1 in all groups. The

combination of Er:YAG fractional laser and AMSC-MP topical had a direct effect on the thickness of the vaginal mucosa ($B=0.904$; $p<0.05$). Er:YAG fractional laser and AMSC-MP combination therapy increased HSP-70 ($B=0.566$; $p<0.05$) and decreased MMP-1 activity ($B=-0.558$; $p<0.05$), but HSP-70 and MMP-1 did not affect vaginal mucosal thickness. Combination therapy Er:YAG fractional laser and AMSC-MP also affect TGF- β against IL-1 ($B = 0.382$; $p <0.05$), but TGF- β and IL-1 do not affect the thickness of the vaginal mucosa.

Conclusion: Expression of HSP-70 and the thickness of the vaginal mucosa in the treatment of Er:YAG fractional laser combination with PM-AMSC in a rat model of vaginal laxity is higher than Er:YAG fractional laser single therapy. This combination therapy affects the thickness of the vaginal mucosa.

Keywords: Er:YAG fractional laser, AMSC-MP, vaginal laxity, vaginal mucosal thickness

DAFTAR ISI

Sampul Depan.....	i
Sampul Dalam.....	ii
Prasyarat Gelar.....	iii
Lembar Pernyataan Orisinalitas Disertasi.....	iv
Lembar Pengesahan.....	v
Penetapan Panitia Penguji.....	vi
UCAPAN TERIMAKASIH.....	vii
RINGKASAN.....	xv
<i>SUMMARY</i>	xviii
ABSTRAK.....	xxi
<i>ABSTRACT</i>	xxii
DAFTAR ISI.....	xxiii
DAFTAR TABEL.....	xxvii
DAFTAR GAMBAR.....	xxviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxxii
DAFTAR SINGKATAN.....	xxxii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	7
1.3 Tujuan Penelitian.....	9
1.3.1 Tujuan Umum.....	9
1.3.2 Tujuan Khusus.....	9
1.4 Manfaat Penelitian.....	11
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	11

1.4.2 Manfaat Praktis.....	11
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	12
2.1 <i>Vaginal laxity</i>	12
2.1.1 Definisi.....	12
2.1.2 Anatomi dan Histologi Dinding Vagina.....	16
2.1.3 Patofisiologi <i>Vaginal Laxity</i>	19
2.1.4 Epidemiologi.....	23
2.1.5 <i>Vaginal laxity</i> pada Hewan Coba Tikus.....	24
2.2 Laser	27
2.2.1 Prinsip Laser.....	28
2.2.2 Laser Fraksional Er:YAG.....	32
2.2.3 Laser Fraksional Er:YAG pada <i>Vaginal Laxity</i>	38
2.3 MSC.....	43
2.4 PM-AMSC.....	45
2.5 Terapi Sel Punca pada <i>Vaginal Laxity</i>	47
2.6 Proses Penyembuhan Luka.....	49
2.7 Mekanisme MSC pada Penyembuhan Luka.....	54
2.8 HSP-70.....	58
2.9 IL-1	62
2.10 TGF- β	64
2.11 VEGF.....	67
2.12 MMP-1 dan TIMP-1.....	69
2.13 Kolagen I.....	75
2.14 Elastin.....	77
2.15 Imunohistokimia.....	80
2.16 Kerangka Teori.....	84
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS.....	87
3.1 Kerangka konseptual penelitian.....	87
3.2 Hipotesis penelitian.....	89
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	91
4.1 Rancangan Penelitian.....	91
4.2 Unit Eksperimen, Replikasi dan Randomisasi.....	94
4.2.1 Unit Eksperimen.....	94
4.2.2 Kriteria Penerimaan Sampel.....	94
4.2.3 Kriteria Penolakan Sampel.....	94
4.2.4 Kriteria Putus Uji.....	94
4.2.5 Replikasi.....	94

4.2.6 Randomisasi.....	95
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Variabel	
Penelitian.....	96
4.3.1 Variabel Penelitian.....	96
4.3.2 Definisi Operasional Variabel.....	97
4.4 Alat dan Bahan Penelitian.....	102
4.5 Prosedur Penelitian.....	103
4.5.1 Membuntingkan Tikus.....	103
4.5.2 Pengambilan Sampel Vagina.....	103
4.5.3 Prosedur Pembuatan PM-AMSC.....	104
4.5.4 Prosedur Pemberian Laser Fraksional Er:YAG dan PMAMSC.....	105
4.5.5 Teknik Pemeriksaan Imunohistokimia.....	107
4.5.6 Teknik Pemeriksaan Histopatologi.....	109
4.6 Tempat dan waktu penelitian.....	110
4.6.1 Tempat Penelitian.....	110
4.6.2 Waktu Penelitian.....	111
4.7 Alur dan Prosedur penelitian.....	111
4.8 Pengolahan dan Analisis Data.....	112
4.8.1 Pengumpulan Data.....	112
4.8.2 Pengolahan Data.....	112
4.9 Kelaikan Etik Penelitian.....	112
BAB 5 HASIL PENELITIAN.....	113
5.1 Berat Badan Hewan Coba.....	113
5.2 Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi HSP-70.....	114
5.3 Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi IL-1.....	117
5.4 Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi TGF- β	119
5.5 Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi VEGF.....	122
5.6 Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi Kolagen I.....	124
5.7 Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi Elastin.....	127
5.8 Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi TIMP-1.....	129
5.9 Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia Aktivitas MMP-1.....	131
5.10 Rasio MMP-1/TIMP-1.....	133
5.11 Hasil Pemeriksaam Histopatologi Ketebalan Mukosa Vagina.....	134
5.12 Hubungan antar variabel.....	137
5.12.1 Efek laser fraksional Er:YAG terhadap ketebalan	

mukosa vagina.....	137
5.12.2 Efek kombinasi laser fraksional Er:YAG dan PM-AMSC terhadap ketebalan mukosa vagina.....	138
BAB 6 PEMBAHASAN.....	140
6.1 Tikus Coba Model <i>Vaginal Laxity</i>	141
6.2 Pemeriksaan Elisa PM-AMSC.....	143
6.3 Karakteristik Subjek Penelitian.....	144
6.4 Ekspresi HSP-70.....	145
6.5 Ekspresi IL-1.....	150
6.6 Ekspresi TGF- β	151
6.7 Ekspresi VEGF.....	153
6.8 Ekspresi Kolagen I.....	155
6.9 Ekspresi Elastin.....	158
6.10 Ekspresi TIMP-1 dan Aktivitas MMP-1.....	159
6.11 Ketebalan Mukosa Vagina.....	163
6.12 Hubungan Antar Variabel.....	165
6.12.1 Efek laser fraksional Er:YAG terhadap ketebalan mukosa vagina.....	165
6.12.2 Efek kombinasi laser fraksional Er:YAG dan PM-AMSC terhadap ketebalan mukosa vagina.....	168
6.13 Temuan Baru Penelitian.....	172
6.14 Keterbatasan Penelitian.....	173
BAB 7 PENUTUP.....	175
7.1 Kesimpulan.....	175
7.2 Saran.....	176
DAFTAR PUSTAKA.....	178
LAMPIRAN.....	193

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Klasifikasi kondisi medis dari <i>genitopelvic vaginal laxity</i>	14
Tabel 2.2	Efek eksosom MSC pada tahapan regenerasi kulit.....	46
Tabel 2.3	Sitokin yang mempengaruhi penyembuhan luka.....	54
Tabel 2.4	Lokasi dan Fungsi spesifik HSP.....	59
Tabel 2.5	Ringkasan Preanalitik, Analitik dan <i>Post</i> -analitik Imunohistokimia.....	82
Tabel 4.1	Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	98
Tabel 4.2	Skor Imunoreaktif (IRS).....	109
Tabel 5.1	Berat Badan Hewan Cona Sebelum Perlakuan.....	113
Tabel 5.2	Hasil Analisis Data terhadap Ekspresi HSP-70.....	115
Tabel 5.3	Hasil Analisis Data terhadap Ekspresi IL-1.....	117
Tabel 5.4	Hasil Analisis Data terhadap Ekspresi TGF- β	120
Tabel 5.5	Hasil Analisis Data terhadap Ekspresi VEGF.....	122
Tabel 5.6	Hasil Analisis Data terhadap Ekspresi Kolagen I.....	125
Tabel 5.7	Hasil Analisis Data terhadap Ekspresi Elastin.....	127
Tabel 5.8	Hasil Analisis Data terhadap Ekspresi TIMP- 1.....	129