



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 209/UN3.1.1/HK.04/2020**

TENTANG

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

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN,

- Menimbang : a. bahwa untuk mendukung kelancaran proses belajar mengajar pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor di Fakultas Kedokteran, maka perlu mengangkat Promotor dan Ko-Promotor di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor 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 Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor 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 Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Tahun 2019.
- 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 1732/UN3/2015 tentang Pengangkatan Dekan Fakultas dan Direktur Sekolah Pascasarjana Periode 2015-2020.

MEMUTUSKAN:

- Menetapkan : **KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN TENTANG PENGANGKATAN PROMOTOR DAN KO-PROMOTOR PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR FAKULTAS KEDOKTERAN TAHUN 2020.**
- PERTAMA : Mengangkat Promotor dan Ko-Promotor Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor 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 03 Juni 2020

DEKAN,

ttd

SOETOJO

NIP 195606081986121001

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 : 209/UN3.1.1/HK.04/2020 TANGGAL, 03 MEI 2020****TENTANG : PENGANGKATAN PROMOTOR DAN KO-PROMOTOR PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN TAHUN 2020.**

NO	PROMOTOR	KO-PROMOTOR	MAHASISWA
Angkatan Tahun 2013-2014			
1.	Prof. Dr. David S. Perdanakusuma, dr., Sp.BP-RE(K)	Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr., MS	Lobredia Zarasade, dr., Sp.BP-RE(KKF)
2.	Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, DVM	Dr. Nurwasis, dr., Sp.M(K)	Yulia Primitasari, dr., Sp.M(K)
3.	Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, DVM	Dr. Ferdiansyah, dr., Sp.OT(K)	Taufin Warindra, dr., Sp.OT
Angkatan Tahun 2014-2015			
4.	Prof. Dr. H. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K)	Dr. Ferdiansyah, dr., Sp.OT(K)	Gatut Hardianto, dr., Sp.OG(K)
5.	Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs.,M.Si	Dr. Vicky Sumarki Budipramana, dr., Sp.B-KBD	Imelda Theodora, dr., Sp.PA
6.	Prof. Djoko Santoso, dr., Ph.D.,Sp.PD, K-GH., FINASIM	Dr. Heri Suroto, dr., Sp.OT(K)	Artaria Tjempakasari, dr., Sp.PD, KGH
Angkatan Tahun 2016-2017			
7.	Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, DVM	1. Dr. Asra Al Fauzi, dr., SE., MM., Sp.BS(K). FICS, IFAANS 2. Dr. Prihartini Widiyanti, drg., M.Kes, S. Bio, CCD	Nur Setiawan Suroto, dr., Sp.BS(K)
8.	Prof. Dr. Doddy Moesbadianto Soebandi, dr., Sp.B., Sp.U(K)	1. Lukman Hakim, dr.,Sp.U, MARS.,Ph.D 2. Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si	Anny Setijo Rahaju, dr., Sp.PA(K)

Angkatan Tahun 2017-2018			
9.	Prof. Dr. Ni Made Mertaniasih, dr., MS., Sp.MK(K)	1. Dr. Vicky Sumarki Budipramana, dr., Sp.B-KBD 2. Dr. Desak Gede A. Suprabawati, dr, Sp.B(K)Onk	Dewi Susilowati, SKM., M.Ked.Trop
10.	Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., MS., Sp.MK	Prof. Dr. Afaf Baktir, Dra., M.S	Dian Rachmawati, dr., M.Kes
Angkatan Tahun 2018-2019			
11.	Prof. Dr. Widjiati, drh., M.Si	Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes	Lutvia Krismayanti, dr., M.Kes
12.	Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si	Dr. Kusnanto, SKP., M.Kes	Roni Yuliwar, S.Kep, Ns, M. Ked
13.	Prof. Dr. H. Budi Santoso, dr., Sp. OG(K)	Prof. Dr. Widjiati, drh., M.Si	Salmon Charles Pardomuan Tua Siahaan, dr., Sp. OG
14.	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)	Medhi Denisa Alinda, dr., Sp.KK
15.	Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K)	1. Dr. Syahrul, dr., Sp.S(K) 2. Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si	Nasrul Musadir, dr., Sp.S
16.	Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., Sp.KK(K)	Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K)	Winawati Eka Putri, dr., Sp.KK
17.	Prof. Soetjipto, dr., MS., Ph.D	Prof. Dr. M. Guritno Suryokusumo, dr., SMHS, DEA	Moh. Fathi Ilmawan, dr., Sp.PD
18.	Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., Sp.KK(K)	Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K)	Radityastuti, dr., Sp.KK
19.	Prof. Dr. Erry Gumilar Dachlan, dr., Sp. OG(K)	Prof. Gustaaf Dekker, MD., Ph.D., FDCOG, FRANZCOG	Muhammad Ilham Aldika Akbar, dr., Sp. OG(K)

20.	Prof. Maria Lucia Inge Lusida, dr., M.Kes., Ph.D., Sp.MK(K)	1. Dr. Juniastuti, dr., M.Kes 2. Muhammad Miftahussurur, dr., M.Kes., Ph.D., Sp.PD	Dewi Setyowati S.Keb., Bd., M. Ked. Trop
21.	Prof. Sri Agus Soedjarwo, drh., Ph.D	1. Prof. Dr. H. Chairul Anwar Nidom, drh., M.S 2. Prof. Dr. Ida Bagus Narmada, drg., Sp.Ort(K)	Regina Purnama Dewi Iskandar, drg., M.Imun
22.	Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, DVM., M.Sc	1. Prof. Dr. Diah Savitri Ernawati, drg., M.Si.,Sp.PM 2. Prof. Dr. Ida Bagus Narmada, drg., Sp.Ort(K)	Alexander Patera Nugraha, drg., M.Imun

Ditetapkan di Surabaya
pada tanggal 03 Juni 2020

DEKAN,

ttd

SOETOJO

NIP 195606081986121001



Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Bagian Tata Usaha,

Basuni

NIP 196501021987011001

DISERTASI

**MEKANISME PENYEMBUHAN ULKUS PLANTAR KRONIS KUSTA
MENGUNAKAN TOPIKAL OINTMENT *ADIPOSE DERIVED
MESENCHYMAL STEM CELL – CONDITIONED MEDIUM*
(ADMSC-CM)**



MEDHI DENISA ALINDA

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

DISERTASI

**MEKANISME PENYEMBUHAN ULKUS PLANTAR KRONIS KUSTA
MENGUNAKAN TOPIKAL OINTMENT *ADIPOSE DERIVED
MESENCHYMAL STEM CELL – CONDITIONED MEDIUM*
(ADMSC-CM)**



MEDHI DENISA ALINDA

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

DISERTASI

**MEKANISME PENYEMBUHAN ULKUS PLANTAR KRONIS KUSTA
MENGUNAKAN TOPIKAL OINTMENT *ADIPOSE DERIVED
MESENCHYMAL STEM CELL – CONDITIONED MEDIUM*
(ADMSC-CM)**

MEDHI DENISA ALINDA

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

**MEKANISME PENYEMBUHAN ULKUS PLANTAR KRONIS KUSTA
MENGUNAKAN TOPIKAL OINTMENT *ADIPOSE DERIVED
MESENCHYMAL STEM CELL – CONDITIONED MEDIUM*
(ADMSC-CM)**

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 II (Terbuka)**

Oleh :

MEDHI DENISA ALINDA

011817017322

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

MEKANISME PENYEMBUHAN ULKUS PLANTAR KRONIS KUSTA
MENGUNAKAN TOPIKAL OINTMENT *ADIPOSE DERIVED MESENCHYMAL
STEM CELL-CONDITIONED MEDIUM* (ADMSC-CM):

YANG TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 27 SEPTEMBER 2021

Oleh:

Promotor

Prof. Dr. Cita RS Prakoeswa, dr., Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
NIP. 196708041997032002

Kopromotor I

Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K)

NIP. 196304231989011003

Kopromotor II

Dr. M. Yulianto Listiawan, dr., Sp.KK(K), FINSDV, FAADV

NIP. 196107221987031006

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan dinilai

oleh panitia penguji Ujian tahap 1 (Tertutup)

pada tanggal: 15 September 2021

PANITIA PENGUJI :

Ketua : 1. Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh., M.Sc

Anggota : 2. Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., SpKK (K),
FINSDV, FAADV

3. Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K)

4. Dr. M. Yulianto Listiawan, dr., SpKK(K), FINSDV, FAADV

5. Dr. Sri Linuwih Susetyo Wardhani Menaldi, dr., SpKK(K),
FINSDV, FAADV

6. Dr. Heri Suroto, dr., Sp.OT(K)

7. Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes

8. Prof. Dra. Esti Hendradi, Apt, M.Si, Ph.D

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor 502/UN3.1.1/HK/2021
Tanggal 15 September 2021

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini saya :

Nama : Medhi Denisa Alinda
NIM : 010980428
Program Studi : Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
Alamat / No. Telp : Jl.Margorejo Indah B-719,Surabaya/ 085645050746

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 (plagiarism) 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,

Yang membuat pernyataan,



Medhi Denisa Alinda

NIM. 010980428

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmanirahim...

Puji syukur kehadiran Allah SWT, penulis dapat menjalani proses pendidikan, penelitian dan penyusunan disertasi yang berjudul Mekanisme Penyembuhan Ulkus Plantar Kronis Kusta dengan Menggunakan Topikal Ointment *Adipose Derived Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Medium* (ADMSC-CM). Terima kasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Promotor penulis, Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., Sp.KK(K), FINS DV, FAADV yang terus menerus memberikan bimbingan dan menyemangati penulis untuk berjuang dalam menjalani dan menyelesaikan pendidikan S3.
2. Ko Promotor I penulis, Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K) yang telah memberikan arahan dan bimbingan yang bermanfaat bagi penulis.
3. Ko Promotor II penulis, Dr. M. Yulianto Listiawan, dr., Sp.KK(K), FINS DV, FAADV yang selalu memberikan dukungan, masukan dan saran kepada penulis.
4. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Moh. Nasih, S.E., MT., Ak., beserta jajaran rektorat atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis.
5. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp. OG(K), beserta jajaran dekanat, atas peluang dan sarana prasarana yang diberikan kepada penulis.
6. Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo Dr. Joni Wahyudi, dr., Sp. BS(K), beserta jajaran direksi, yang telah memberikan kesempatan kepada

penulis untuk melakukan penelitian di Unit Rawat Jalan Kulit dan Kelamin, Instalasi Bank Jaringan dan Instalasi Farmasi.

7. Direktur Utama Rumah Sakit Universitas Airlangga Prof. Dr. Nasronudin, dr., Sp.PD., KPTI-FINASIM yang telah memberikan dukungan dan bimbingan kepada penulis untuk menempuh pendidikan S3.
8. Instalasi Bank Jaringan dan Sel RSUD Dr. Soetomo Surabaya, khususnya Dr. Heri Suroto, dr., Sp.OT(K) dan tim yang telah membantu memberikan bahan penelitian dan dukungan untuk penulis selama melakukan penelitian.
9. Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr., Sp.OG(K) yang telah memberikan kesempatan penulis untuk menempuh pendidikan S3.
10. Tim Penguji yaitu, Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh, M.Sc, Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr. Sp.KK(K), FINSADV, FAADV, Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K), Dr. M. Yulianto Listiawan, dr., Sp.KK(K), Prof. Dra. Esti Hendradi, Apt. M.SI. Ph.D, Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes, Dr. Heri Suroto, dr. Sp.OT(K) dan Dr. Sri Linuwih Susetyo Wardhani Menaldi, dr., Sp.KK(K), FINSADV, FAADV atas kesediannya meluangkan waktu untuk membaca dan mengoreksi naskah disertasi, menguji, memberikan bimbingan, dan asupan guna menyempurnakan hasil dari penelitian ini. Semoga ilmu

yang diperoleh dari para guru dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu penulis di kemudian hari.

11. Seluruh Staf pengajar pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu dasar dan ilmu terapan yang sangat bermanfaat.
12. Seluruh Staf dari Departemen/KSM Dermatologi dan Venereologi RSUD Dr.Soetomo/FK Universitas Airlangga khususnya Dr.M.Yulianto Listiawan, dr., Sp.KK(K) sebagai Kepala Departemen/KSM Dermatologi dan Venereologi RSUD Dr.Soetomo/FK Universitas Airlangga, dr.Diah Mira Indramaya., Sp.KK(K) sebagai Sekretaris Departemen/KSM Dermatologi dan Venereologi RSUD Dr.Soetomo/FK Universitas Airlangga dan seluruh staf Dr.Dwi Murtiastutik, dr., Sp.KK(K), dr.Evy Ervianti., Sp.KK(K), dr.Sawitri., Sp.KK(K), Dr. Trisniartami Setyaningrum., dr., Sp.KK, dr.Rahmadewi., Sp.KK, Dr.Afif Nurul Hidayati., dr., Sp.KK(K), dr.Trisiswati Indanarum., Sp.KK, dr.Septiana Widyantari., Sp.KK, dr.Linda Astari., Sp.KK(K), Dr. Damayanti, dr., SpKK(K), dr. Hasnikmah M., SpKK., M.Kes, dr.Astindari., Sp.KK, dr.Maylita Sari .,SpKK, dr. Irmadita Citrashanty., Sp.KK, dr. Yuri Widia., Sp.KK, dr. Sylvia Anggraeni., Sp.KK, dr. Bagus Haryo Kusumaputra., Sp.KK, dr. Menul Ayu Umborowati., Sp.KK, dr. Regita Indira Agusni., Sp.KK, dr.Putri Hedria., Sp.KK dan Almarhum Prof. Dr. Indropo Agusni., dr., Sp.KK(K) yang telah mendukung dan memberi kesempatan untuk menempuh S3.

13. Seluruh Staf dari KSM Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya yaitu Dr. Afif Nurul Hidayati, dr., Sp. KK(K), FINS DV, FAADV, dr. Novyanti Rizky Reza., Sp.KK, dr. Yuri Widia., Sp.KK dan dr. Dewi Nurasifah., Sp.KK yang telah mendukung penulis dalam menempuh studi S3.
14. Seluruh Staf dari Institute of Tropical Disease Surabaya khususnya Direktur Utama Prof Maria Inge Lusida.,M.Kes.,Sp.MK(K),Ph.D dan seluruh staf dari Laboraturium Leprosy yang mendukung penulis untuk dalam menempuh S3.
15. Dr. Reni I'tishom, S.Pi., M.Si, Adhdriyani, SE, Fitriya Diah Isnaini, A.Md, Paramita Kurnia Sari, A.Md, dan Shobki Mafakhir, S.Kom, yang telah memberikan dukungan dan membantu kelancaran administrasi selama pendidikan.
16. Seluruh rekan Angkatan 2018 pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, terutama Dr. Flora Ramona Sigit Prakoeswa, dr., M.Kes, Sp.KK, Dipl.STD.HIV, FINS DV, Winawati Eka Putri, dr., Sp.KK, Regita Indira Agusni, dr., Sp.KK, Nur Rochmah,dr.,Sp.A, Radityastuti, dr.,Sp.KK, FINS DV, para sahabat perjuangan yang saling memotivasi.
17. Ayahanda tercinta Prof. Dikman Angsar, dr., Sp.OG(K) yang menjadi panutan terbaik bagi penulis dan selalu menjadi sumber inspirasi serta motivasi penulis yang mendidik penulis hingga sampai saat ini.

18. Ibunda tercinta, Irmawati, dr., M.Kes, yang telah mengandung, melahirkan mengasuh, mendidik, mengasihi, memberi nasihat dan senantiasa mendoakan penulis tanpa lelah hingga saat ini.
19. Mertua tercinta Bapak Bagindo Yusuf Bamban dan Ibu Delva Rais yang telah mendukung, memberi nasihat dan senantiasa mendoakan penulis hingga saat ini.
20. Saudara-saudari penulis yaitu Naya Rini S.E, Dr. Muh.Aldika Akbar, dr., Sp.OG(K), Muh.Valeri Al Hakim, dr., Sp.M, Renata Prameswari, dr., Sp.KK, Erni Imelda S.E atas doa, semangat dan dukungannya kepada penulis selama ini. Terima kasih karena telah saling menemani, memotivasi dan saling menyayangi dalam perjuangan hidup.
21. Suami penulis Rameshdo Yuanda, dr., Sp.U yang selalu mendukung dan menyemangati dan mendampingi penulis dalam melanjutkan studi S3. Terima kasih banyak atas kesabaran dan ketulusannya.
22. Ketiga buah hati penulis Queen Merci Mireille Laquisha, Muhammad Tegar Jelajah Benua dan Muhammad Tangguh Arung Samudra yang menjadi salah satu motivasi penulis untuk menyelesaikan pendidikan S3.
23. Untuk teman penulis di Rumah Sakit Universitas Airlangga Erika Marfiani, dr., Sp.PD, Sita Setyowatie, dr., Sp.S, Nia Rachmawati, dr., Sp.JP, Andini Dyah Sitawati, dr., Sp.KJ, Erreza.R ,dr., Sp.OT, Yoki, dr.,Sp.OT
24. Untuk alumni PPDS Kulit FK Unair Pedia Primadianti, dr., Sp.KK, Lita Setyowatie,dr., Sp.KK yang banyak memotivasi meskipun jauh.

25. Instalasi Farmasi RSUD Dr.Soetomo Surabaya , khususnya Ibu Irvina yang telah membantu dalam penelitian ini
26. Dr.Wibi Riawan S.Si dari Departemen Biologi Molekular Universitas Brawijaya, Malang yang sudah membantu dalam penelitian ini.
27. Bapak Shokib dari Liponsos Babat Jerawat yang membantu dalam penelitian ini.
28. Seluruh pasien yang ikut berpartisipasi serta membantu dalam penelitian ini sampai selesai.
29. Para anggota penelitian yang sudah bekerja sama dengan baik dengan penulis sejak awal penelitian hingga saat ini, Ibu Eri Widayati,S.KM, PPDS Kulit dan Kelamin (dr. Diah Ngesti, dr. Arifia, dr. Karine, dr. Amira, dr. Felix, dr. Fina, dr.Tya dan dr. Ira), dr. Caminda Amanda Prakoeswa, dr. Kartika Misalina, dr. Mario, dr. David Sajid Muhammad dan dr. Nadia Nisaussholihah.
30. Akhir kata, penulis mendoakan semoga Allah SWT melimpahkan keberkahan dan membalas kebaikan semua pihak yang terlibat dan turut berjasa dalam penyelesaian disertasi ini.

Penulis juga mohon maaf kepada semua pihak, apabila menempuh pendidikan dan penelitian S3 ini sekiranya ada hal-hal yang kurang berkenan. Semoga penulis dapat memperbaiki diri untuk menjadi orang yang lebih baik di kemudian hari. Semoga hasil peneltian ini bermanfaat bagi orang banyak.

Surabaya, 30 Agustus 2021

Penulis

RINGKASAN

**MEKANISME PENYEMBUHAN ULKUS PLANTAR KRONIS KUSTA
MENGUNAKAN TOPIKAL OINMENT *ADIPOSE DERIVED
MESENCHYMAL STEM CELL-CONDITIONED MEDIUM* (ADMSC-CM)**

Ulkus plantar kronis kusta merupakan ulkus yang terjadi karena kerusakan fisik akibat peradangan granulomatous *Mycobacterium leprae*. Ulkus yang sering dialami oleh pasien kusta adalah ulkus plantar. Berdasarkan data *world health organization* (WHO), tahun 2018 setidaknya 208.619 kasus baru dilaporkan dari 127 negara. Di Indonesia setidaknya 15.920 kasus baru kusta yang dilaporkan tahun 2017. Tiga puluh persen pasien kusta mengalami kerusakan saraf perifer dan 10-20% diantaranya mengalami ulkus neuropatik akibat kerusakan saraf perifer. Hal ini disebabkan karena kondisi sebagian besar beban tubuh tertumpu pada bagian depan serta dengan bagian penonjolan tulang pada kaki, sehingga ulkus terjadi paling sering pada area tersebut. Ulkus pada kusta yang dibiarkan terus menerus sering kali terjadi infeksi sehingga menyebabkan kerusakan parah dan menjadi ulkus neuropatik.

Penyembuhan luka merupakan proses kompleks yang melibatkan respon seluler dan biokimia baik secara lokal maupun sistemik meliputi fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling. Proses inflamasi yang terus menerus menjadikan ulkus menjadi kronis. Perawatan ulkus yang kurang adekuat pada pasien kusta dapat meningkatkan risiko kambuh-kambuhan dan timbulnya komplikasi yang lebih berat. Penyembuhan ulkus yang kurang maksimal akan dapat menyebabkan infeksi dan dapat menimbulkan amputasi sehingga mengganggu kualitas hidup pasien. Manajemen ulkus plantar kronis kusta

merupakan suatu tantangan di bidang kesehatan karena menjadi luka yang terabaikan dari perjalanan penyakit kusta. Beberapa metode pengobatan telah dikembangkan tetapi hasilnya kurang memuaskan. Penyembuhan ulkus plantar kronis kusta memerlukan waktu cukup lama karena terjadi penurunan *growth factor* seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), *epidermal growth factor* (EGF) dan *transforming growth factor-β* (TGF-β) yang dibutuhkan untuk penyembuhan luka.

Saat ini telah banyak produk perawatan luka yang tersedia, namun masih sangat sedikit terapi yang menggabungkan efek menguntungkan dari *mesenchymal stem cell* (MSC) pada proses penyembuhan luka. Penggunaan *adipose derived mesenchymal stem cell-conditioned medium* (ADMSC-CM) merupakan salah satu pilihan terapi dalam algoritma manajemen ulkus. *Adipose derived mesenchymal stem cell-conditioned medium* (ADMSC-CM) merupakan kumpulan beberapa faktor solubel yaitu sitokin, kemokin dan *growth factor*. *Mesenchymal stem cell* (MSC) pertama kali diisolasi dari sum-sum tulang tahun 1970 dan saat ini telah berhasil diisolasi dari beberapa sumber seperti jaringan adiposa, membran amnion dan *Wharton's jelly*. *Adipose derived mesenchymal stem cell-conditioned medium* (ADMSC-CM) telah digunakan secara eksogen untuk diaplikasikan pada luka untuk bekerja pada proses penyembuhan luka. ADMSC-CM telah dilaporkan mempunyai efek positif pada proses penyembuhan luka. *Adipose derived mesenchymal stem cell-conditioned medium* (ADMSC-CM) dapat digunakan sebagai terapi pilihan untuk penyembuhan luka akut dan kronis. *Mesenchymal stem cell* (MSC) menghasilkan beberapa bahan bioaktif yang mengandung *growth factor* dan sitokin yaitu *epidermal growth factor* (EGF),

PDGF, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), TGF- β , *interleukin-10* (IL-10). Bahan-bahan aktif dari *growth factor* tersebut yang akan membantu mempercepat proses penyembuhan luka.

Penelitian ini adalah *randomized single blind controlled trial*, dimana subyek penelitian ulkus plantar kronis kusta dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok kontrol yang diberikan dengan pengobatan *framzyetin gauze dressing* (FGD) dan kelompok perlakuan yaitu pengobatan dengan ADMSC-CM diberikan selama 8 minggu yang diberikan setiap 3 hari sekali maksimal sebanyak 14 kali dan diamati ukuran luas ulkus dan kedalaman luka. Subyek penelitian juga diberikan alas kaki yang sama. Tempat penelitian berada di Unit Rawat Jalan Divisi Kusta RSUD Dr. Soetomo Surabaya, pembuatan topikal ointment berada di Instalasi Farmasi RSUD Dr. Soetomo Surabaya, pembuatan ADMSC-CM di Laboratorium Bank Jaringan dan Sel RSUD Dr. Soetomo dan pembacaan preparat imunohistokimia dan histopatologi anatomi di Departemen Biomolekuler Universitas Brawijaya, Malang. Pada awal penelitian dilakukan pemeriksaan ELISA untuk mengetahui kadar *growth factor* (GF) yang terdapat dalam ADMSC-CM yaitu PDGF, EGF, VEGF dan TGF- β kemudian pada awal dan akhir penelitian dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk ekspresi IL-1, TGF- β 1, dan pemeriksaan histopatologi dengan melihat jumlah makrofag, granulosit, sel neutrofil, fibroblas, dan neovaskularisasi.

Analisis statistik menggunakan uji normalitas *Shapiro Wilk test*, analisis komparasi delta antar kelompok menggunakan *Independent T-test* dan analisis komparasi sebelum dan sesudah perlakuan menggunakan *Paired T-test*. Hasil analisis dengan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan. Pada penelitian ini didapatkan

bahwa luas ulkus pada kelompok perlakuan pada minggu ke-2 sampai minggu ke-8 didapatkan perbedaan yang signifikan, sedangkan pada kedalaman ulkus pada minggu ke-3 sampai minggu ke-8 didapatkan perbedaan yang signifikan.

Hasil pemeriksaan kadar GF menggunakan ELISA didapatkan kadar PDGF yang paling tinggi diikuti berturut-turut VEGF, TGF- β 1, dan EGF. Pada penelitian ini didapatkan data hasil uji statistik variabel dari ekspresi TGF- β 1 meningkat pada kelompok perlakuan, jika dilakukan analisis komparasi antar kelompok kontrol dan perlakuan dengan menggunakan *Paired-T test* tidak terdapat perbedaan yang signifikan dan analisis uji delta dengan *Independent T-test* tidak didapatkan adanya perbedaan yang signifikan.

Hasil uji statistik data variabel dari ekspresi IL-1 jika dilakukan analisis komparasi antar kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan menggunakan *Paired T-test* tidak terdapat perbedaan yang bermakna dan analisis delta menggunakan *Independent T-test* tidak didapatkan adanya perbedaan yang signifikan, dimana *mean* pada *post* perlakuan pada kelompok perlakuan nilainya lebih kecil.

Hasil uji statistik data variabel makrofag dilakukan analisis komparasi antar kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan menggunakan *Paired T-test* terdapat perbedaan yang signifikan dan analisis komparasi delta dengan menggunakan *Independent T-test* terdapat perbedaan signifikan dimana didapatkan nilai *mean* pada kelompok perlakuan lebih besar dari kelompok kontrol.

Hasil uji statistik data variabel granulosit dilakukan analisis komparasi antar kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan menggunakan *Paired T-*

test terdapat perbedaan signifikan pada kelompok perlakuan dan analisis komparasi delta dengan *Independent T-test* terdapat perbedaan yang signifikan, hasil *mean* delta granulosit terdapat penurunan pada kelompok perlakuan.

Hasil uji statistik data variabel sel neutrofil dilakukan analisis komparasi antar kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan menggunakan *Paired T-test* didapatkan perbedaan bermakna dimana kelompok kontrol lebih kecil dan analisis komparasi delta didapatkan nilai signifikansi dengan *mean* kelompok perlakuan lebih kecil dibandingkan kelompok kontrol

Hasil uji statistik data fibroblas dilakukan analisis komparasi antar kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan menggunakan *Paired T-test* tidak terdapat perbedaan signifikan, sedangkan analisis komparasi delta dengan *Independent T-test* didapatkan perbedaan yang signifikan dimana nilai *mean* kelompok perlakuan lebih besar saat setelah diberi perlakuan.

Hasil uji statistik neovaskularisasi dilakukan analisis komparasi antar kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan menggunakan *Paired T-test* terdapat perbedaan signifikan pada kelompok perlakuan sedangkan analisis uji komparasi delta dengan *Independent T-test* terdapat perbedaan signifikan dengan *mean* kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan kelompok kontrol.

Analisis jalur didapatkan pengaruh secara positif nilai ADMSC-CM terhadap makrofag, fibroblas, dan neovaskularisasi sehingga memberikan efek mengecilkan pada ukuran luas ulkus. Adanya hubungan variabel antara ADMSC-CM pada jumlah makrofag memberikan efek positif juga pada fibroblas dengan nilai $\beta=0,657$. Pemberian ADMSC-CM pada subyek penelitian terbukti memberikan efek mengecilkan ukuran luas ulkus, hasil ini dapat dilihat dari nilai

Υ (Gama) antara ADMSC-CM ke luas ulkus bernilai negatif yaitu sebesar -0,390 yang berarti dengan pemberian ADMSC-CM pada kelompok perlakuan akan mengecilkan luas ulkus sebesar $\Upsilon = -0,390$ dibandingkan dengan kelompok kontrol hasil ini dinyatakan bermakna signifikan dikarenakan nilai *p-value* nya didapatkan 0,001 dimana nilai *p* tersebut $<0,05$. Pemberian ADMSC-CM juga memberikan efek positif secara langsung terhadap neovaskularisasi dengan nilai $\Upsilon = 0,657$.

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu belum memeriksa variabel lain yaitu seperti MMP-1, TIMP-1, FGF yang terkait dengan penyembuhan ulkus plantar kronis kusta, dan kandungan *growth factor* yang diperiksa hanya PDGF, EGF, VEGF dan TGF- β 1. Saran untuk penelitian lebih lanjut adalah melakukan pemeriksaan lebih lanjut menggunakan variabel lain seperti MMP-1, TIMP-1, FGF yang berperan dalam patogenesis penyembuhan ulkus plantar kronis kusta, melakukan pemeriksaan GF secara keseluruhan sehingga dapat diketahui komponen yang berperan dalam mekanisme penyembuhan ulkus plantar kronis kusta dan melakukan observasi kekambuhan setelah pemberian terapi.

SUMMARY

**HEALING MECHANISM OF CHRONIC PLANTAR ULCER IN
LEPROSY USING ADIPOSE DERIVED MESENCHYMAL STEM CELL-
CONDITIONED MEDIUM (ADMSC-CM) TOPICAL OINMENT**

Leprosy chronic plantar ulcers are ulcers that occur due to physical damage caused by granulomatous inflammation of *Mycobacterium leprae*. Ulcers that are often experienced by leprosy patients are plantar ulcers. Based on world health organization (WHO) data, in 2018, at least 208,619 new cases were reported from 127 countries. In Indonesia, at least 15,920 new cases of leprosy were reported in 2017. Thirty percent cases got peripheral nerve damage and 10-20% got neuropathic ulcer. This is due to the condition that most of the body's weight centered on the front and the protrusion of the bones in the legs, so ulcers occur most often in those areas. Ulcers in leprosy prolongedly left untreated often become infected, causing severe damage, and becoming neuropathic ulcers.

The incessant inflammatory process/response makes the ulcer chronic. Inadequate ulcer care in leprosy patients can increase the risk of recurrence and the emergence of more severe complications. Ulcer healing that is less than optimal will lead to infection and can lead to amputation, thus disrupting the patient's quality of life. Management of leprosy chronic plantar ulcers is a challenge in the health sector because it is often neglected throughout the course of the disease. Several treatment methods have been developed but the results are not satisfactory. Healing of leprosy chronic plantar ulcers takes a long time because there is a decrease in growth factors such as platelet-derived growth

factor (PDGF) and transforming growth factor- β (TGF- β), which are needed for wound healing.

While many wound care products are available, very few therapies combine the beneficial effects of mesenchymal stem cells (MSCs) on the wound healing process. The use of Adipose-derived mesenchymal stem cell conditioned medium (ADMSC-CM) is one of the therapeutic options in ulcer management. ADMSC-CM is a collection of several soluble factors, namely cytokines, chemokines, and growth factors. MSC was first isolated from bone marrow in 1970 and has now been isolated from several sources such as adipose tissue, amniotic membrane, and Wharton's jelly. ADMSC-CM has been used exogenously on wounds to aid the wound healing process. It has been reported to have a positive effect on the wound healing process, thus it can be used as the therapy of choice for acute and chronic wound healing. Fat tissue is known to be a source of multipotent stem cells and is widely used for the treatment of degenerative diseases and burns. Compared to metabolite products from bone marrow, the procedure is easier. Mesenchymal stem cells can produce several bioactive ingredients that contain growth factors and cytokines, namely epidermal growth factor (EGF), platelet derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor- β (TGF- β), and IL-10. The active ingredients of these growth factors will help accelerate the wound healing process.

This study was a randomized single blind control trial, in which leprosy patients with chronic plantar ulcer were divided into two groups, namely the group given control treatment (framycetin gauze dressing) and treatment with

treatment group (ADMSC-CM), both treated once every week for 8 weeks. The size and depth of the wound are observed weekly. The research site is in the Outpatient Unit of the Leprosy Division of RSUD Dr. Soetomo Surabaya. The topical ointments were manufactured at the Pharmacy Installation of the RSUD Dr. Soetomo Surabaya, and ADMSC secretome fluid at the Tissue Bank Laboratory of the RSUD Dr. Soetomo. Immunohistochemical and histopathological preparations were observed at the Department of Biomolecular Brawijaya University, Malang. Prior to the study, an ELISA examination was carried out to determine the levels of growth factors contained in ADMSC secretomes. At the beginning and end of the study, immunohistochemical examination of IL-1, TGF- β 1, and histopathological examination were carried out, namely macrophage, granulocyte cells, neutrophil cells, fibroblast, and vascularisation.

Statistical analysis using were done with the Shapiro-Wilk normality test, Independent T test for comparative analysis between groups and Paired T-test for comparative analysis pre and post treatment. The results of the analysis with a p-value of <0.05 were considered significant. It was found that the mean value of ulcer area in the intervention group 2nd to 8th week of treatment had a significant difference (to that of the control group), while the mean ulcer depth at the 3rd to the 8th week indicated a significant difference (with the control group).

The results of the examination of GF levels using ELISA showed that the highest is PDGF levels were followed by VEGF, TGF- β 1 and EGF. The results of the analysis with a p value of $<0,05$ were considered significant. Paired-T test indicated no significant difference in mean TGF- β expression between control and

intervention groups. Similarly, independent-T test showed no significant difference in mean TGF- β expression between pre and post treatment groups.

Paired-T test of mean IL-1 expression between the control group and the intervention group resulted in no significant difference. Likewise, the Independent T-test test did not find any significant difference between mean IL-1 expression of the pre and post treatment groups, where the mean post-treatment in the intervention group is lower.

The same tests for corresponding groups were carried out on the mean macrophage count. Both tests showed significant difference in mean of macrophage count between control and intervention groups, and pre and post treatment groups using paired-T test and independent-T test, respectively. The mean macrophage count of intervention is bigger than the control group.

Comparative analysis between mean granulocyte count of the control group and the intervention group was carried out using the Paired T-test which indicated a significant difference in the intervention group, while comparative analysis for delta pre and post treatment groups was carried out with the Independent T-test which showed a significant difference in the intervention group before being given treatment.

Similar to mean granulocyte count, comparative analysis of mean neutrophil cell count between the control and intervention groups that was done with the Paired T-test, showed a significant difference where the control group was lower. Comparative analysis for delta pre and post treatment groups indicated there were significant differences in the intervention group before being given treatment.

The statistical tests were also done for mean fibroblas count, using paired-T test for comparative analysis for delta between the control group and the intervention group and independent-T test for comparative analysis between pre and post treatment groups. Both tests showed no significant difference. The mean value of the intervention group was greater after being given treatment.

Lastly, the analysis was also done for vascularization data using the paired-T test for comparative analysis between the control group and the intervention group, with a significant difference in the intervention group. The independent-T test was used for comparative delta analysis between pre and post treatment groups. There was a significant difference in the post treatment intervention group.

Path analysis showed a positive effect of ADMSC-CM values on, macrophage and neovascularisation ulcer area. The magnitude of the effect of ADMSC-CM was indicated positively to macrophage and showed positive effect to fibroblas with $\beta=0,657$ value. The magnitude of the influence of ADMSC-CM obatined $\gamma=-0,390$ showed that giving ADMSC-CM can reduce ulcer size until $\gamma=-0,390$ and significantly result with p-value 0,001. And the magnitude of ADMSC-CM can give postively value with $\gamma=0,65$ in neovascularization.

This study observed a limited number of variables. Other variables (MMP-1, TIMP-1, FGF) related to the healing of leprosy chronic plantar ulcers are not included. In addition, this research only check PDGF, EGF, VEGF and TGF- β 1 concentration. Suggestions for further research are to conduct further investigations on other variables (MMP-1, TIMP-1, FGF) that play a role in the pathogenesis of leprosy chronic plantar ulcer healing, to carry out all growth

factor that play a role in wound healing mechanism and make observation to all the patient after got the treatment.

ABSTRAK**Latar Belakang:**

Ulkus plantar kronis kusta merupakan ulkus yang terjadi karena kerusakan fisik akibat peradangan granulomatous *Mycobacterium leprae*. Penggunaan *adipose derived mesenchymal stem cell-conditioned medium* (ADMSC-CM) berpotensi sebagai pengobatan ulkus plantar kronis kusta. Beberapa penelitian menyebutkan ADMSC-CM efektif dalam proses penyembuhan luka.

Tujuan:

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh ADMSC-CM dalam bentuk topikal ointment dengan mengevaluasi ekspresi TGF- β , dan IL-1 dari pemeriksaan imunohistokimia dan makrofag, sel neutrofil, granulosit dan neovaskularisasi dari pemeriksaan histopatologi serta pemeriksaan ELISA untuk mengetahui kadar EGF, PDGF, VEGF dan TGF- β 1 dari ADMSC-CM

Metode:

Total 32 pasien ulkus plantar kronis kusta pada penelitian ini dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Pada kelompok kontrol terdiri dari 16 subyek penelitian diberikan pengobatan standart yaitu *farmazetin gauze dressing* (FGD) sedangkan pada kelompok perlakuan sebanyak 16 subyek diberikan topikal ointment ADMSC-CM. Pemberian pengobatan dilakukan selama 8 minggu.

Hasil:

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbaikan dan perbedaan yang signifikan pada luas ulkus pada minggu ke 2 sampai ke 8, kedalaman ulkus pada minggu ke 3 sampai ke 8, ekspresi TGF- β 1 ($p=0,155$), delta ($p=0,522$), IL-1 ($p=0,468$), delta ($p=0,084$), jumlah makrofag ($p=0,04$), delta ($p=0,044$), jumlah granulosit ($p=0,011$), ($p=0,005$), jumlah sel neutrofil ($p=0,024$), delta ($0,001$), jumlah fibroblas ($p=0,000$) delta ($0,030$), neovaskularisasi ($p=0,000$) dan delta ($0,022$). Hasil pemeriksaan kadar *growth factor* menggunakan ELISA menunjukkan kadar tertinggi yaitu PDGF berturut-turut diikuti VEGF, TGF- β 1, dan EGF.

Kesimpulan:

Topikal ointment ADMSC-CM menunjukkan penurunan luas ulkus, kedalaman ulkus, jumlah sel neutrofil dan jumlah granulosit, peningkatan jumlah makrofag, jumlah fibroblas dan neovaskularisasi.

Kata Kunci: lepra, ulkus plantar kronis, ADMSC, penyakit tropis.

ABSTRACT**Background:**

Chronic plantar ulcers in leprosy are ulcers that occur due to physical damage caused by granulomatous inflammation of *Mycobacterium leprae*. The use of adipose derived mesenchymal stem cell-conditioned medium (ADMSC-CM) is one of the therapeutic options in ulcer management. Several studies stated that ADMSC-CM is effective for the wound healing process.

Purpose:

To evaluate the effect of ADMSC-CM in chronic plantar ulcer by evaluating the expression of TGF- β 1, IL-1, macrophage, neutrophil cell, granulocyte, fibroblast and neovascularity and the levels of EGF, PDGF, VEGF, and TGF- β 1 from the ADMSC-CM with ELISA examination.

Method:

A total of 32 leprosy patients with chronic plantar ulcer patients were divided into 2 groups, namely the control group and the treatment group. The control group consisting of 16 subjects, were given standard treatment namely framyzetin gauze dressing (FGD), while the other 16 subjects in the treatment group were given with ADMSC-CM topical ointment.

Result:

This study showed that there were significant differences in ulcer area from 2 to 8 weeks, ulcer depth from 3 to 8 weeks, TGF- β 1 expression ($p=0,155$), delta ($p=0,522$), IL-1 expression ($p=0,468$), delta ($p=0,084$), macrophage count ($p=0,04$), delta ($p=0,044$), granulocyte count ($p=0,011$), delta ($p=0,005$), neutrophil cell ($p=0,024$), delta ($p=0,001$), fibroblast count ($p=0,000$), delta ($p=0,030$) and neovascularity ($p=0,000$), delta ($p=0,02$). The examination of growth factor levels using ELISA showed the highest levels for PDGF, followed by VEGF, TGF- β 1, EGF, respectively.

Conclusion:

ADMSC-CM topical ointment showed an ameliorative effect on ulcer area and ulcer depth, an increase in macrophage, fibroblast, neovascularity and decrease neutrophil cell and granulocyte significantly. ADMSC-CM can be used as a therapy to aid the healing process in chronic plantar ulcers in leprosy. Future study is required.

Keywords: leprosy, chronic plantar ulcer, ADMSC-CM, tropical disease