



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](mailto:dekan@fk.unair.ac.id)

**SALINAN**

**KEPUTUSAN  
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN  
NOMOR 556/UN3.1.1/HK/2021**

**TENTANG**

**PENYANGGAH UJIAN DOKTOR TERBUKA PROGRAM DOKTOR  
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN FAKULTAS KEDOKTERAN  
ATAS NAMA MEDHI DENISA ALINDA, dr.,Sp.KK**

**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. 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 MEDHI DENISA ALINDA, dr.,Sp.KK

PERTAMA: ...



PERTAMA : Menetapkan Penyanggah Ujian Doktor Terbuka Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran atas nama Medhi Denisa Alinda, dr.,Sp.KK yang dilaksanakan pada tanggal, 19 Oktober 2021 dengan susunan nama sebagai berikut:

1. Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswo, dr.,KK(K),FINSDV.,FAADV
2. Dr. Anang Endaryanto, dr.,Sp.A(K)
3. Dr. M. Yulianto Listiawan, dr.,Sp.KK(K),FINSDV,FAADV
4. Prof. Soetjipto, dr.,MS.,Ph.D
5. Muhammad Miftahussurur, dr.,Sp.PD.,M.Kes.,Ph.D.FINASIM
6. Dr. I Gusti Nyoman Darmaputra, dr.,Sp.KK(K) ,FINSDV.,FAADV
7. Dr. Afif Nurul Hidayati, dr.,Sp.KK(K),FINSDV.,FAADV
8. Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh.
9. Dr. Achmad C. Romdhoni, dr.,Sp.THT-KL(K),FICS

KEDUA : Dalam menjalankan tugasnya sebagaimana dimaksud dalam Dr. 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 19 Oktober 2021

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. Yang bersangkutan



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

Kampus A Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya 60132  
Telp. (031) 5020251, 5030252, 5030253 Faks. 5022472  
website: <http://www.fk.unair.ac.id>, email: [dekan@fk.unair.ac.id](mailto:dekan@fk.unair.ac.id)

Nomor: 6201/UN3.1.1/DE/2021

28 September 2021

Lamp.

Hal: Penyanggah Ujian Akhir Tahap 2 (Terbuka)

Kepada Yth

Pimpinan Sidang Ujian Akhir Tahap 2 (Terbuka)

Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor FK UNAIR

Surabaya

Sehubungan dengan Ujian Akhir Tahap 2 (Terbuka) an **Medhi Denisa Alinda, dr., Sp.KK** pada tanggal **19 Oktober 2021**, maka dengan ini kami sampaikan nama-nama penyanggah ujian akhir yang bersangkutan untuk diketahui.

Pimpinan sidang ujian akhir terbuka: Dr. Achmad C. Romdhoni, dr., Sp.THT-KL(K), FICS

Para penyanggah dimaksud adalah

1. Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswo, dr., Sp.KK(K), FINSDV, FAADV (\*)
2. Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K) (\*\*)
3. Dr. M. Yulianto Listiawan, dr., Sp.KK(K), FINSDV, FAADV (\*\*\*)
4. Prof. Soetjipto, dr., M.S., Ph.D.
5. Muhammad Miftahussurur, dr., Sp.PD, M.Kes., Ph.D., FINASIM
6. Dr. I Gusti Nyoman Darmaputra, dr., Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
7. Dr. Afif Nurul Hidayati, dr., Sp.KK(K), FINSDV, FAADV —
8. Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh. —
9. Dr. Achmad C. Romdhoni, dr., Sp.THT-KL(K), FICS —

Demikian dan atas perhatiannya disampaikan terima kasih

a.n. Dekan  
Wakil Dekan I,

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

Catatan :

- \*) Promotor
- \*\*) Ko-Promotor I
- \*\*\*) Ko-Promotor II

Diterbitkan untuk Penilaian Naskah Disertasi

**DISERTASI**

**MEKANISME PENYEMBUHAN ULKUS PLANTAR KRONIS KUSTA**

**MENGGUNAKAN 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**

**MENGGUNAKAN 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**

**ii**

**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**

**Oleh :**

**MEDHI DENISA ALINDA**

**011817017322**

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

**2021**

**iii**



## 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 5 JUNI 2021

Oleh :

Promotor



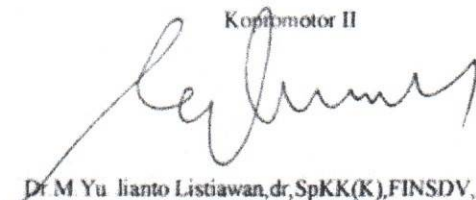
Prof Dr Cita RS Prakoeswa, dr, SpKK(K), FINSDV, FAADV  
NIP. 196708041997032002

Kopromotor I



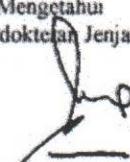
Dr Anang Endaryanto, dr, Sp A(K)  
NIP. 19630423198901 1003

Kopromotor II



Dr M Yu lianto Listiawan, dr, SpKK(K), FINSDV, FAADV  
NIP. 19610722198703 1 006

Mengetahui  
KPS Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor



Prof Dr Hendy Hendarto, dr, SpOG(K)  
NIP. 196108172016016101

**Penilaian Naskah Untuk Disertasi Ini Telah Disetujui Untuk Diuji Dan  
Dinilai Oleh Panitia Penguji Pada Tanggal 21 Juli 2021**

**Panitia penguji :**

- Ketua** : 1. Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., SpKK (K),  
FINSDV, FAADV
- Anggota** : 2. Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K)
3. Dr. M. Yulianto Listiawan, dr., SpKK(K), FINSDV, FAADV
4. Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes
5. Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh
6. Dr. Heri Suroto, dr., Sp.OT(K)
7. Dra. Esti Hendradi, Apt., M.Si., Ph.D

## 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 lepra*. Ulkus yang sering dialami oleh pasien kusta adalah ulkus plantar, sekitar 10% hingga 20% dengan kusta mengalami ulkus plantar. Berdasarkan data WHO, tahun 2018 setidaknya 208.619 kasus baru dilaporkan dari 127 negara. Di Indonesia setidaknya 15.920 kasus baru kusta yang dilaporkan tahun 2017. 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.

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. ADMSC-CM merupakan kumpulan beberapa faktor solubel yaitu sitokin, kemokin dan *growth factor*. ADMSC-CM 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*. 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. ADMSC-CM dapat digunakan sebagai terapi pilihan untuk penyembuhan luka akut dan kronis. Sel punca mesenkimal mampu menghasilkan beberapa bahan bioaktif yang mengandung *growth factor* dan sitokin yaitu EGF (*Epidermal Growth Factor*), PDGF (*Platelete Derived Growth Factor*), VEGF (*Vascular Endhotelial Growth Factor*), TGF-β (*Transforming Growth Factor Beta*), IL-10. Bahan-bahan aktif dari *growth factor* tersebut yang akan membantu mempercepat proses penyembuhan luka.

Penelitian ini adalah *randomized single blind control trial*, dimana pasien ulkus plantar kronis kusta dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok kontrol yang diberikan dengan pengobatan *farmazetin gauze dressing* (FGD) dan kelompok perlakuan yaitu pengobatan dengan ADMSC-CM yang diberikan selama 8 minggu diberikan setiap 3 hari sekali maksimal sebanyak 14 kali dan diamati ukuran luas ulkus dan kedalaman luka. 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 cairan *secretome* ADMSC 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* yang terdapat dalam *secretom* ADMSC kemudian pada awal dan akhir penelitian dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk ekspresi IL-1, TGF- $\beta$ 1, dan pemeriksaan histopatologi dengan melihat jumlah sel makrofag, sel granulosit, sel neutrofil, sel fibroblas, dan neovaskularisasi.

Analisis statistik menggunakan uji normalitas *Shapiro Wilk*, analisis komparasi delta antar kelompok menggunakan *Independent T-test* dan analisis komparasi sebelum dan sesudah perlakuan menggunakan *Paired T-test*. Hasil analisis dengan nilai  $p < 0,005$  dianggap signifikan. Pada penelitian ini didapatkan bahwa luas ulkus pada kelompok SC pada minggu ke-2 sampai minggu ke-8 nilai *p-value* didapatkan perbedaan signifikan, sedangkan pada kedalaman ulkus pada

minggu ke-3 sampai minggu ke-8 nilai *p-value* dinyatakan terdapat perbedaan signifikan.

Hasil pemeriksaan kadar *growth factor* (GF) menggunakan ELISA didapatkan kadar PDGF yang paling tinggi diikuti berturut-turut VEGF, TGF- $\beta$ 1, dan EGF. Hasil analisis dengan nilai  $p < 0,05$  dianggap signifikan. Pada penelitian ini didapatkan data Hasil uji statistik variabel dari ekspresi TGF- $\beta$ 1 jika dilakukan analisis komparasi antar kelompok S dan SC dengan menggunakan uji *Paired-T test* tidak terdapat perbedaan yang bermakna 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 S dan kelompok SC dengan menggunakan uji *Paired T-test* tidak terdapat perbedaan yang bermakna dan analisis delta menggunakan uji *Independent T-test* tidak didapatkan adanya perbedaan yang signifikan, dimana *mean* pada *post* perlakuan pada kelompok SC nilainya lebih kecil.

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

Hasil uji statistik data variabel sel granulosit dilakukan analisis komparasi antar kelompok S dan kelompok SC dengan menggunakan uji *Paired T-test* terdapat perbedaan signifikan pada kelompok SC dan analisis komparasi delta



dengan uji *Independent T-test* terdapat perbedaan yang signifikan, hasil mean delta sel granulosit terdapat penurunan pada kelompok SC

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

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

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

Pada analisis jalur didapatkan pengaruh secara positif nilai ADMSC-CM terhadap sel makrofag, neovaskularisasi dan ukuran luas ulkus. Adanya hubungan variabel antara ADMSC-CM pada jumlah sel markofag dan memberikan efek positif juga pada sel fibroblas dengan nilai  $\beta=0,657$ . Pemberian ADMSC-CM pada subyek penelitian terbukti memberikan efek mengecilkan ukuran luas luka, hasil ini dapat dilihat dari nilai  $\gamma$  (Gama) antara ADMSC-CM ke luas luka bernilai

negatif yaitu sebesar -0,390 yang berarti dengan pemberian ADMSC-CM pada kelompok SC akan mengecilkan luas luka sebesar 0,390 dibandingkan dengan kelompok S hasil ini dinyatakan bermakna signifikan dikarenakan nilai p-value nya didapatkan 0,001 dimana nilai tersebut  $<0,05$ . Pemberian ADMSC-CM juga memberikan efek positif secara langsung terhadap neovaskularisasi dengan nilai  $\gamma = 0,657$

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu belum memeriksa variabel lain yang terkait dengan penyembuhan ulkus plantar kronis kusta. Pemeriksaan histopatologi hanya terbatas pada lapisan epidermis, kandungan GF yang diperiksa hanya PDGF, EGF, VEGF dan TGF-  $\beta 1$ . Dan penelitian ini dilakukan pada manusia sehingga membutuhkan KIE yang dilakukan berulang-ulang kepada subyek supaya mengikuti anjuran penelitian.

Saran untuk penelitian lebih lanjut adalah melakukan pemeriksaan lebih lanjut menggunakan variabel lain yang berperan dalam patogenesis penyembuhan ulkus plantar kronis kusta dan melanjutkan penelitian dengan menggunakan jenis topikal yang lain seperti krim atau gel sebagai terapi alternatif.

## SUMMARY

### HEALING MECHANISM OF CHRONIC PLANTAR ULCER 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 lepra*. Ulcers that are often experienced by leprosy patients are plantar ulcers, where about 10% to 20% leprosy sufferers have plantar ulcers. Based on 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. 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- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), 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. ADMSC-CM 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-  $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), 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 S (Farmazetin Gauze Dressing) and treatment with SC

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- $\beta$ 1, and histopathological examination were carried out, namely macrophage cells, granulocyte cells, neutrophil cells, fibroblast cells, 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  $<0.005$  were considered significant. It was found that the mean value of ulcer area in the SC group 2nd to 8th week of treatment had a significant difference (to that of the S group?), while the mean ulcer depth at the 3rd to the 8th week indicated a significant difference (with the S group).

The results of the examination of GF levels using ELISA showed that the highest is PDGF levels were followed by VEGF, TGF- $\beta$ 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- $\beta$  expression between S and SC

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

Paired-T test of mean IL-1 expression between the S group and the SC 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 SC group is lower.

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

Comparative analysis between mean granulocyte count of the S group and the SC group was carried out using the Paired T-test which indicated a significant difference in the SC 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 SC group before being given treatment.

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

The statistical tests were also done for mean fibroblast cell count, using paired-T test for comparative analysis for delta between the S group and the SC



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 SC 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 S group and the SC group, with a significant difference in the SC 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 SC group.

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

This study observed a limited number of variables. Other variables related to the healing of leprosy chronic plantar ulcers are not included. In addition, this research was carried out on humans which required communication, information, and education (CIE), carried out repeatedly to the subjects to ensure the adherence to research recommendations.

Suggestions for further research are to conduct further investigations on other variables that play a role in the pathogenesis of leprosy chronic plantar ulcer healing and to continue research using other types of topical treatments such as

creams or gels as alternative therapy. Other variables that play a role in the pathogenesis of leprosy chronic plantar ulcer healing could be of interest for further research, in addition to the usage of other types of topical treatments such as creams or gels as alternative therapy.

## ABSTRAK

### **Mekanisme Penyembuhan Ulkus Plantar Kronis Kusta menggunakan *Adipose Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Medium (ADMSC-CM)***

**Latar Belakang:** Ulkus plantar kronis kusta merupakan ulkus yang terjadi karena kerusakan fisik akibat peradangan granulomatous *Mycobacterium lepra*. Ulkus yang sering dialami oleh pasien kusta adalah ulkus plantar, sekitar 10% hingga 20% dengan kusta mengalami ulkus plantar. Penggunaan *adipose derived mesenchymal stem cell-conditioned medium (ADMSC-CM)*. Beberapa penelitian menyebutkan ADMSC-CM efektif dalam proses penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh ADMSC-CM dalam bentuk topikal *ointment* dengan mengevaluasi ekspresi TGF- $\beta$ , dan IL-1 dari pemeriksaan imunohistokimia dan sel makrofag, sel neutrofil, sel granulosit dan vaskularisasi dari pemeriksaan histopatologi serta pemeriksaan ELISA untuk mengetahui kadar EGF, PDGF, VEGF dan TGF- $\beta$  dari secretome 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 (S) terdiri dari 16 subyek penelitian diberikan pengobatan standart yaitu *farmazetin gauze dressing (FGD)* sedangkan pada kelompok perlakuan (SC) sebanyak 16 subyek diberikan topikal *ointment ADMSC-CM*. Pemberian pengobatan dilakukan selama 8 minggu, setiap 1xseminggu diukur luas dan kedalaman dari ulkus.



**Hasil:** Pada penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada luas ulkus pada minggu ke 2 sampai ke 8, kedalaman ulkus pada minggu ke 3 sampai ke 8, sel makrofag, sel granulosit, sel neutrofil sel fibroblas dan neovaskularisasi. Hasil pemeriksaan kadar *growth factor* menggunakan ELISA menunjukkan kadar tertinggi yaitu PDGF berturut-turut diikuti VEGF, TGF- $\beta$ 1, dan EGF

**Kesimpulan:** Topikal *ointment* ADMSC-CM menunjukkan penurunan luas ulkus dan kedalaman ulkus, peningkatan sel makrofag, sel neutrofil, sel granulosit dan vaskularisasi. ADMSC-CM bisa dijadikan terapi dalam proses penyembuhan ulkus plantar kronis kusta.

**Kata Kunci:** ulkus plantar kronis kusta, ADMSC, EGF, PDGF, VEGF, TGF-  $\beta$ .