

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)**



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 YTTRIUM
ALUMINIUM 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*
*ALUMUNIU*M *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 YTTRIUM
ALUMINIUM 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 pemyataan 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

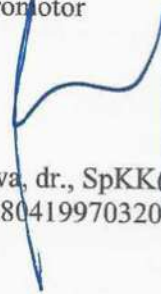
LEMBAR PENGESAHAN

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



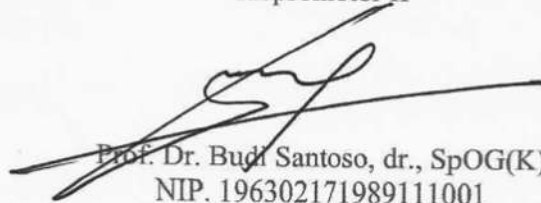
Prof. Dr. Cita Rosita S. Prakoeswa, dr., SpKK(K), FINS-DV, FAADV
NIP. 196708041997032002

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

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmannirrahim,

Assalamu'alikum Warahmatullahi Wabarakatuh,

Alhamdulillah Robbil'alamin, Puji syukur kehadiran Allah SWT yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Disertasi ini dapat diselesaikan tidak lepas dari dorongan, bimbingan, arahan, saran dan koreksi dari Tim Promotor dan Ko-promotor, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati perkenankanlah saya menghaturkan terima kasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

Prof. Dr. Cita Rosita S. Prakoeswa, dr., SpKK(K), FINS DV, FAADV sebagai Promotor yang telah memberikan bimbingan dengan penuh pengertian, perhatian dan kesabaran, memberikan dukungan mental, meluangkan banyak waktu untuk berdiskusi dan memberi masukan, memberikan banyak kemudahan kepada saya untuk menjalani pendidikan ini. Saya ucapkan terima kasih yang tidak terhingga.

Dr. M. Yulianto Listiawan, dr., SpKK(K), FINS DV, FAADV, sebagai Ko-Promotor I yang telah memberikan bimbingan dan masukan yang sangat bermanfaat dan penting terutama mengenai ilmu laser di bidang dermatologi, sekaligus yang memberikan dorongan kepada saya untuk menempuh pendidikan jenjang doktor.

Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K), sebagai Ko-Promotor II yang memberikan bimbingan dan masukan yang sangat bermanfaat dan penting terutama di bidang kesehatan reproduksi yang masih terkait dengan penelitian ini,

sangat bermanfaat bagi peningkatan mutu disertasi ini, ketelitian dan kedalaman proses berpikir beliau turut membentuk disertasi ini.

Dengan selesainya disertasi ini perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., MT., Ak., sebagai Rektor Universitas Airlangga atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, dan Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga periode sebelumnya atas kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan ini dan menyelesaikan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Dr. Joni Wahyuhadi, dr., SpBS(K) selaku Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr., SpOG(K), selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr., M.Sc., SpPD-KR, FINASIM selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga periode sebelumnya, serta Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si., sebagai Sekretaris Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, serta Dr. Reny I'tishom, M.Si sebagai Gugus

Penjaminan Mutu Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan fasilitas dan asuhan akademik selama masa studi.

Ketua Departemen/KSM Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Dr. M. Yulianto Listiawan, dr., SpKK(K), FINS DV, FAADV; Sekretaris Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Diah Mira Indramaya, dr., Sp.KK(K), Sekrtaris KSM Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Astindari, dr. Sp.KK; dan Evy Ervianti, dr., SpKK(K), FINS DV, FAADV, Sekretaris Departemen periode sebelumnya yang telah memberikan kesempatan dan dukungan kepada saya untuk mengikuti pendidikan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Terimakasih yang tulus saya ucapkan kepada Tim Penguji Usulan Penelitian, Penilaian Kelayakan Naskah Disertasi dan Penguji Ujian Disertasi Tahap I (Tertutup) yaitu Prof. Soetjipto, dr., M.S. Ph.D; Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh., MSc.; Prof. Dr. Widjiati, drh., M.Si.; Prof. Dr. Moh. Yasin, M.Si.; Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes.; Arief Budiyanto, dr., SpKK(K), Ph.D., FINS DV, FAADV yang telah memberikan bimbingan dan saran yang sangat berharga dan penting, serta sangat mendasar sesuai bidang keahliannya, mulai penyusunan usulan penelitian hingga penulisan naskah disertasi, sehingga meningkatkan mutu disertasi ini.

Terimakasih juga yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Widjiati, drh., M.Si. dan tim yang telah membantu dan membimbing saya dalam penyusunan disertasi serta dalam pelaksanaan penelitian pada hewan coba ini. Djoko Legowo,

drh., M.Kes yang telah memberikan dukungan fasilitas untuk pemeriksaan laboratorium.

Terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Tim di Bank jaringan RSUD Dr. Soetomo, terutama Mas Anas dan Mbak Tri Rahayu, yang telah membantu dan mengarahkan prosedur dalam pembuatan PM-AMSC yang sangat bermanfaat pada penelitian ini.

Terimakasih yang tulus saya ucapkan kepada Ibu Siti Farida, Apt. dari Instalasi Farmasi RSUD Dr Soetomo Surabaya yang membantu membuat gel PM-AMSC untuk penelitian ini, terimakasih sudah sangat membantu dan meluangkan waktu untuk berdiskusi.

Terima kasih yang sebesar besarnya kepada guru dan sejawat saya di Departemen/KSM Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya: Prof. Jusuf Barakbah, dr., SpKK(K), FINS DV, FAADV; Enny S. Widjaja, dr., SpKK(K); (Alm) Ekowati Samsul Harun, dr., SpKK(K); Prof. Dr. Saut Sahat Pohan, dr., SpKK(K), FINS DV, FAADV; Prof. Hari Sukanto, dr., SpKK(K), FINS DV, FAADV; Prof. Sunarko Martodihardjo, dr., SpKK(K), FINS DV, FAADV; (Alm.) Prof. Dr. Indropo Agusni, dr., SpKK(K), FINS DV, FAADV; (Alm.) Dr. Hans Lumintang, dr., SpKK(K), FINS DV, FAADV; Sunarso Suyoso, dr., SpKK(K), FINS DV, FAADV; M. Marsoedi Hoetomo, dr., SpKK(K), FINS DV, FAADV; Iskandar Zulkarnain, dr., SpKK(K), FINS DV, FAADV; Dr. Dwi Murtiastutik, dr., Sp.KK(K), FINS DV, FAADV; Sawitri, dr., Sp.KK(K), FINS DV, FAADV; Rahmadewi, dr., Sp.KK(K), FINS DV, FAADV; Dr. Afif Nurul Hidayati, dr., Sp.KK(K), FINS DV, FAADV; Linda Astari, dr., Sp.KK(K), FINS DV, FAADV; Dr. Damayanti, dr., Sp.KK(K), FINS DV; Irmadita

Citrashanty, dr., Sp.KK; Maylita Sari, dr., Sp.KK; Dr. Medhi Denisa Alinda, dr., SpKK; Yuri Widia, dr., SpKK; Septiana Widyantari, dr., Sp.KK, FINSADV, FAADV; Trisiswati Indranarum, dr., SpKK, FINSADV; Novianti Rizky Reza, dr., SpKK; Hasnikmah Mappamasing, dr., Sp.KK., N.Kes.; Sylvia Anggraeni, dr., Sp.KK; Bagus Haryo Kusumaputra, dr., Sp.KK; Menul Ayu Umborowati, dr., Sp.KK; Putri Hendria Wardhani, dr., Sp.KK; Regitta Indira Agusni, dr., Sp.KK atas pengertian, kerjasama dan dorongan yang diberikan kepada saya selama saya menempuh pendidikan. Tim Sekretariat Departemen/KSM Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yaitu (Alm) Ibu Sutilah, Pak Bambang, Pak Teriman, Pak Miskan, Ibu Yuliati, Mbak Ririn, Mbak Dian; Anam; Pegawai Poli Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya yaitu Bu Nur; Mbak Bin; Mbak Sugik; Mbak Eryana; Mbak Eri; Pak Joko; Mbak Muji; Teo; serta adik-adik PPDS-I Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, saya ucapkan terima kasih atas segala dukungannya.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada Staf Pengajar Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Soetjipto, dr., MS., PhD.; Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr, SpBK; Prof. Dr. Indri Safitri, dr., MS.; Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr., MS; Prof. Dr. Zainuddin, Apt.; Prof. Dr. Yoes Prijatna Dahlan, dr., MSc., SpPar(K); Prof. Dr. H. Achmad Basori, MS., Apt.; Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si.; Dr. Widodo JP, dr., MS., MPH., Dr. Soenarjo, dr., MS., MSc.; Dr. F. Sustini, dr., MS.; Dr. Susilowati Andajani, dr., MS; Dr. H. Budi Utomo, dr., MS; Prof. Dr. I Ketut Suidiana, Drs., MSi.; Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr., MS; Prof. Dr. Siswandono, Apt., MS.; yang telah

memberikan ilmu pengetahuan dasar dan terapan yang sangat berharga, bermanfaat dan dapat membantu saya dalam menyusun disertasi.

Sekretariat Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor, Ibu Adhri, Ibu Fitri, Ibu Mitha, dan Bapak Okky yang telah banyak membantu kelancaran dalam administrasi selama saya menempuh pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, saya ucapkan terima kasih.

Terimakasih kepada sejawat rekan kerja saya di Surabaya Skin Centre: Ni Putu Susari Widianingsih, dr., SpKK, FINS DV, FAADV; Ary Widhyasti Bandem, dr., M.Kes., SpKK, FINS DV, FAADV; Fitri Abdullah Jawas, dr., SpKK, FINS DV; Dyatiara Devy Rahadiyanti, dr., M.Ked.Klin, SpDV dan para pegawai semua, atas doa dan dukungan semangat dan kerjasamanya selama ini.

Kepada guru dan dosen saya semenjak saya masih di Taman Kanak-Kanak sampai pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu, yang telah memberi bekal ilmu dan wawasan pengetahuan kepada saya, saya ucapkan terimakasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya.

Kepada seluruh teman seperjuangan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga angkatan 2017, yang saling menemani, memotivasi, dan memberi masukan. Tanpa mengurangi rasa penghargaan karena tidak dapat disebutkan satu persatu, saya menyampaikan ungkapan terima kasih atas segala keakraban dan kekompakan yang telah terjalin selama ini.

Akhirnya pada kesempatan ini, saya sampaikan rasa hormat dan kasih sayang serta terima kasih yang terdalem dari lubuk hati saya kepada:

Orang tua saya yang saya cintai, Bapak Imam Utomo dan Ibu Anik T. W. yang telah mengasuh, mendidik, mengayomi, menafkahi, memberikan tauladan yang baik dan penuh kasih sayang hingga saat ini dan senantiasa mendoakan saya pada saat saya dalam suka maupun duka. Semoga senantiasa diberi kesehatan, kebahagiaan, kesejahteraan, umur panjang dan senantiasa dalam ridho Allah SWT.

Mertua saya yang saya sayangi, Bapak Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro, dr., SpPD-KE dan Ibu Herawaty Askandar yang telah mendidik, mengayomi, memberikan tauladan yang baik dan penuh kasih sayang hingga saat ini dan senantiasa mendoakan saya pada saat saya dalam suka maupun duka. Semoga senantiasa diberi kesehatan, kebahagiaan, kesejahteraan, umur panjang dan selalu dalam ridho Allah SWT.

Terima kasih saya yang sebesar besarnya saya ucapkan kepada suami saya tercinta: Dr. Brahmana Askandar Tjokroprawiro, dr., SpOG(K) yang telah mendampingi saya dan memberikan dorongan moril, materiil, doa dan semangat dalam menempuh pendidikan jenjang doktor ini. Sekaligus tak lupa saya ucapkan terima kasih sebesar besarnya juga kepada ketiga anak dan menantu saya yang saya cintai: Nadhif Rashesa Brahmana dan Nurvania Aurellia; Alisha Princessa Brahmana; dan Rakha Ramasha Brahmana atas doa dan dukungan semangat yang diberikan pada mama dalam menyelesaikan pendidikan jenjang doktor ini.

Terima kasih juga saya ucapkan kepada kakak-kakak dan adik saya yang saya sayangi: Andrianingrum Diah Nartami, S.T sekeluarga; Agusanto Bhakti Nartomo, S.E dan Dr. Lynda Hariani, dr., SpBP-RE(K) sekeluarga; Tantuko Adi

Nartomo, dr., SpOG(K) sekeluarga, atas doa dan dukungan semangatnya yang diberikan dalam menyelesaikan pendidikan jenjang doktor ini.

Terima kasih saya ucapkan juga kepada adik-adik ipar saya yang saya sayangi: Sabrina Askandar Tjokroprawiro, S.H., M.Kn sekeluarga, Berlino Askandar Tjokroprawiro, S.H., M.Kn dan Novie Budi, S.H., M.Kn sekeluarga, atas doa dan dukungan semangatnya yang diberikan dalam menyelesaikan pendidikan jenjang doktor ini.

Terima kasih juga saya ucapkan kepada besan saya: Bapak Drs. H. Arief Soemanto, E.C dan Ibu Ratna Budi Setiariny, Drg sekeluarga atas doa dan dukungan semangatnya yang diberikan dalam menyelesaikan pendidikan jenjang doktor ini.

Terima kasih saya sampaikan kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberi motivasi, mendukung dan membantu hingga disertasi ini dapat disusun.

Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi umat manusia pada umumnya dan ilmu kedokteran pada khususnya sehingga menjadi amal jariyah yang tidak terputus, dan semoga Allah SWT melimpahkan taufik dan hidayahNya kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian disertasi ini.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Surabaya, November 2021

Penulis

RINGKASAN

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)

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 ($5,41 \pm 1,19$); IL-1 ($5,56 \pm 1,07$); TGF- β ($4,77 \pm 2,00$); VEGF ($4,78 \pm 1,63$); kolagen I ($6,89 \pm 1,81$); elastin ($4,50 \pm 0,96$); TIMP-1 ($5,03 \pm 1,39$); ketebalan mukosa vagina ($4,44 \pm 1,82$) pada kelompok P1; sedangkan aktivitas MMP-1 kelompok P2 ($4,24 \pm 1,55$) lebih rendah dibanding P1 ($4,44 \pm 1,82$). 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 ($5,79 \pm 0,83$) 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 ($p > 0,05$). 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 ALUMINIUM 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 YTTTRIUM 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>	xxviii
ABSTRAK.....	xxi
<i>ABSTRACT</i>	xxii
DAFTAR ISI.....	xxiii
DAFTAR TABEL.....	xxvii
DAFTAR GAMBAR.....	xxviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxx
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 Preamanalitik, 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
Tabel 5.9	Hasil Analisis Data terhadap Ekspresi MMP-1.....	131
Tabel 5.10	Perbandingan Rasio MMP-1/TIMP-1.....	133
Tabel 5.11	Hasil Analisis Data terhadap Ketebalan Mukosa.....	135

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur epitel vulva.....	17
Gambar 2.2	Gambaran histologis dinding vagina.....	19
Gambar 2.3	Kurva koefisien penyerapan kromofor target di kulit dari beberapa laser	32
Gambar 2.4	Konsep Fototermolisis fraksional.....	34
Gambar 2.5	Perubahan kolagen pada tikus seiring waktu setelah iradiasi laser dengan energi berbeda.....	38
Gambar 2.6	Spesimen dengan pewarnaan <i>Elastica Van Giensen</i> dari dinding vagina.....	40
Gambar 2.7	Gambaran makroskospis permukaan mukosa vagina.....	41
Gambar 2.8	Pengecatan imunohistokimia Kolagen I dan HSP-70 pada mukosa babi.....	42
Gambar 2.9	Luka kulit 3 hari setelah cedera.....	51
Gambar 2.10	Luka kulit 5 hari setelah cedera.....	52
Gambar 2.11	Peran sel punca mesenkim pada setiap fase proses penyembuhan luka.....	55
Gambar 2.12	Struktur molekul famili HSP-70 kDa.....	60
Gambar 2.13	Zona panas suprafisologis dan zona terdenaturasi.....	62
Gambar 2.14	3 Subfamili dari famili IL-1.....	63
Gambar 2.15	Aktivitas MMP.....	72
Gambar 2.16	Skema Kerangka Teori.....	84
Gambar 3.1	Skema Kerangka Konseptual.....	87
Gambar 4.1	Skema Rancangan Penelitian.....	91
Gambar 4.2	(A) Pembiusan total pada tikus coba (B) Desinfeksi vagina tikus coba dengan solusio betadin menggunakan kapas lidi.....	106
Gambar 4.3	(A) Pemberian terapi laser fraksional Er:YAG menggunakan <i>probe</i> introitus vagina manusia. (B) Laser fraksional Er:YAG ditembakkan pada area dorsal mukosa vagina tikus coba.....	106

Gambar 4.4	(A) Kondisi mukosa vagina tikus coba sesaat setelah laser fraksional Er:YAG. (B) Pemberian gel PM-AMSC sebanyak 0,1 cc menggunakan spuit injeksi 1 cc (tanpa jarum) diaplikasikan pada seluruh mukosa vagina tikus coba.....	107
Gambar 4.5	Metode pengukuran ketebalan mukosa dari epitel hingga lamina propria (batas: muskularis mukosa <i>M</i>).....	110
Gambar 4.6	Alur dan Prosedur Penelitian.....	111
Gambar 5.1	Perbandingan Berat Badan antar Kelompok Hewan Coba Sebelum Perlakuan.....	114
Gambar 5.2	Perbandingan gambaran ekspresi HSP-70 pada epitel Vagina kelompok (K.1, K.2, P.1, P.2).....	114
Gambar 5.3	Rerata Ekspresi HSP-70 pada tiap kelompok.....	116
Gambar 5.4	Perbandingan gambaran ekspresi IL-1 pada epitel Vagina dan lamina propria kelompok (K.1, K.2, P.1, P.2).....	117
Gambar 5.5	Rerata Ekspresi IL-1 pada tiap kelompok.....	118
Gambar 5.6	Perbandingan gambaran ekspresi TGF- β pada epitel Vagina dan lamina propria kelompok (K.0, K.1, P.1, P.2).....	119
Gambar 5.7	Rerata Ekspresi TGF- β pada tiap kelompok.....	121
Gambar 5.8	Perbandingan gambaran ekspresi VEGF pada endotel pembuluh darah pada kelompok (K.0, K.1, P.1, P.2).....	122
Gambar 5.9	Rerata Ekspresi VEGF pada tiap kelompok.....	123
Gambar 5.10	Perbandingan gambaran ekspresi Kolagen-1 pada epitel Vagina dan lamina propria kelompok (K.1, K.2, P.1, P.2).....	124
Gambar 5.11	Rerata Ekspresi Kolagen I pada tiap kelompok.....	126
Gambar 5.12	Perbandingan gambaran ekspresi Elastin pada epitel Vagina dan lamina propria kelompok (K.1, K.2, P.1, P.2).....	127
Gambar 5.13	Rerata Ekspresi Elastin pada tiap kelompok.....	128
Gambar 5.14	Perbandingan gambaran ekspresi TIMP-1 pada epitel Vagina kelompok (K.1, K.2, P.1, P.2).....	129

Gambar 5.15	Rerata Ekspresi TIMP-1 pada tiap kelompok.....	130
Gambar 5.16	Perbandingan gambaran aktivitas MMP-1 pada epitel Vagina kelompok (K.1, K.2, P.1, P.2).....	131
Gambar 5.17	Rerata Ekspresi MMP-1 pada tiap kelompok.....	133
Gambar 5.18	Perbandingan Rasio MMP-1/TIMP-1.....	134
Gambar 5.19	Perbandingan ketebalan mukosa vagina pada tiap kelompok....	134
Gambar 5.20	Rerata ketebalan mukosa vagina pada tiap kelompok.....	136
Gambar 5.21	Hasil Analisis Jalur Efek Laser Fraksional Er:YAG terhadap ketebalan mukosa vagina.....	137
Gambar 5.22	Hasil Analisis Jalur Efek Kombinasi Laser Fraksional Er:YAG dan PM-AMSC terhadap ketebalan mukosa vagina.....	138

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	<i>Ethical Clearance</i> FKH Unair.....	193
Lampiran 2.	<i>Ethical Clearance</i> RSUD Dr. Soetomo Surabaya.....	194
Lampiran 3	Pemeriksaan Elisa Hormon Relaxin.....	195
Lampiran 4	Pemeriksaan Elisa IL-1, TGF- β dan VEGF dalam PM-AMSC.....	197
Lampiran 7	Analisis Statistik.....	199

DAFTAR SINGKATAN

ADSCs	<i>Adipose-derived stemcells</i>
ADSCs-CM	<i>Adipose-derived stemcells-conditioned medium</i>
ADMSC	<i>Adipose-derived mesenchymal stem cell</i>
AFL	<i>Ablative Fractional Laser</i>
AMSC	<i>Amniotic membrane stem cell</i>
AR	<i>Antigen retrieval</i>
ASCs	<i>Adipose-derived mesenchymal stem cells</i>
AXD	<i>Sequence A-X-D (Aliphatic amino-amino acid-aspartic acid)</i>
BALB/c	Jenis tikus percobaan (tikus albino)
bFGF	<i>Basic Fibroblas Growth Factor</i>
bip	<i>Binding Immunoglobulin Protein</i>
BLI	<i>Bioluminescent imaging</i>
BMDSC	<i>Bone marrow-derived mesenchymal stem cells</i>
BNT	Beda Nyata Terkecil
BPPDN	Beasiswa Pendidikan Pascasarjana Dalam Negeri
c	Kecepatan cahaya
°C	<i>Derajat Celsius</i>
CAP	<i>College of American Pathologists</i>
CM	<i>Conditioned medium</i>
cm ²	<i>Centi-meter persegi</i>
CO ₂	<i>Carbondioxide</i>
CTGF	<i>Connective tissue growth factors</i>
3D/4D	3 Dimensi / 4 Dimensi
DAB	<i>Dimethyl Amino Benzaldehid</i>
DAMP	<i>Danger-Associated Molecular Pattern</i>
ECM	<i>Extracelular Matrixs</i>
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
ER	<i>Estrogen receptors</i>
Er: YAG	<i>Erbium: Yttrium Aluminium Garnet</i>
Exos	<i>Exosome</i>
F	<i>Fluence</i>
FBS	<i>Fetal bovine serum</i>
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
G-CSF	<i>Granulocyte-colony stimulating factor</i>
GF	<i>Growth factor</i>
Gly	<i>Glycine</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte macrophage-colony stimulating factor</i>
Grp	<i>Glucose-regulated protein</i>
CTGF	<i>Connective tissue growth factors</i>
hADSCs	<i>Human adipose-derived stem cells</i>
hCAP-18	<i>Human cathelcidin antimicrobial peptides-18</i>
hCG	<i>Human chorionic gonadotropin</i>
HE	Hematoksilin Eosin

HGF	<i>Hepatocyte Growth Factor</i>
HPL	<i>Human platelet lysate</i>
HSP	<i>Heat Shock Proteins</i>
HSR	<i>Heat Shock Response</i>
hucMSC-Ex	<i>human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes</i>
IGF	<i>Insulin-like Growth Factor</i>
IGFBPs	<i>Insulin-like Growth Factor Binding Proteins</i>
IHC	<i>Immunohistochemistry</i>
IL-1	<i>Interleukin-1</i>
INF- γ	<i>Interferon gamma</i>
IDO	<i>Indoleamine 2,3 dioxygenase</i>
iNOS	<i>inducible nitric oxide synthase</i>
IU	<i>International Unit</i>
IUGA	<i>International Urogynecological Association</i>
J	<i>Joule</i>
kDA	<i>Kilo Dalton</i>
KGF	<i>Keratinocytes Growth Factor</i>
LADD	<i>Laser-assisted drug delivery</i>
LAP	<i>L-associated protein</i>
LED-RL	<i>light-emiting diode-red light</i>
LL-37	<i>Human cathelicidin antimicrobial peptide</i>
LP	<i>Lapangan Pandang</i>
LTBP	<i>Latent TGF-β binding protein</i>
M	<i>Mean</i>
MCP-1	<i>Macrophage chemotatic protein-1α</i>
mJ	<i>Mili-Joule</i>
mm	<i>Mili-meter</i>
MMP	<i>Matrix metalloproteinase</i>
MSC	<i>Mesenchymal Stem Cell</i>
MTZ	<i>Microscopic Treatment Zones</i>
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
n	<i>Jumlah replikasi (jumlah sampel)</i>
NAFL	<i>Non-ablative Fractional Laser</i>
Nd: YAG	<i>Neodymium: Yttrium Aluminium Garnet</i>
NF- κ B	<i>Nuclear factor-kappaB</i>
nm	<i>Nano-meter</i>
ng/mL	<i>Nano-gram/ mili-liter</i>
PAMPs	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i>
PDGF	<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PDL	<i>Pulsed Dye Lasers</i>
PDT	<i>Photo Dynamic Therapy</i>
PGE2	<i>Prostaglandin E2</i>
PIGF	<i>Placental growth factors</i>
PISQ-12	<i>Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Function Questionnaire</i>
POP	<i>Pelvic Organ Prolapse</i>

PR3	<i>Proteinase-3</i>
PM-AMSC	<i>Produk Metabolit - Amniotic Membrane Stem Cell</i>
PMSG	<i>Pregnant Mare Serum gonadotropin</i>
PRP	<i>Platelet rich plasma</i>
rb-bFGF	<i>Recombinant bovine basic fibroblast growth factor</i>
RCM	<i>Reflectance Confocal Microscopy</i>
RE	<i>Retikulum Endoplasmik</i>
RF	<i>Radiofrekuensi</i>
RIS	<i>Immuno Reactive Score</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RSUD	<i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
s	<i>Second</i>
SA-HRP	<i>Strep Avidin-Horse Raddish Peroxydase</i>
SC-CM	<i>Stem cells conditioned medium</i>
SD	<i>Standar Deviasi</i>
SGF	<i>Sarcoma growth factors</i>
Sig	<i>Signifikan</i>
SRV	<i>Sindroma Relaksasi Vagina</i>
SSR	<i>Stratified Squamous epithelium</i>
Td	<i>Denaturation Temperature</i>
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor-β</i>
TIMP	<i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinases</i>
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
USG	<i>Ultrasonografi</i>
v	<i>frekuensi</i>
VCL	<i>Vaginal canal laxity</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VIL	<i>Vaginal introital laxity</i>
VUL	<i>Vulvar laxity</i>
W	<i>Watt</i>
α -SMA	<i>α-smooth muscle actin</i>
λ	<i>Panjang gelombang</i>