

**DISERTASI**

**PENGARUH SEEDING SEL PUNCA AMNION  
TERHADAP EKSPRESI PDGF, VEGF, FGF, OCCLUDIN, CLAUDIN-4  
DAN KARAKTERISASI HISTOLOGI  
PROSES PENYEMBUHAN LUKA  
MODEL REPAIR FISTULA VESIKOVAGINA**



**EIGHTY MARDIYAN KURNIAWATI**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020**

**DISERTASI**

**PENGARUH SEEDING SEL PUNCA AMNION  
TERHADAP EKSPRESI PDGF, VEGF, FGF, OCCLUDIN, CLAUDIN-4  
DAN KARAKTERISASI HISTOLOGI  
PROSES PENYEMBUHAN LUKA  
MODEL REPAIR FISTULA VESIKOVAGINA**

**EIGHTY MARDIYAN KURNIAWATI**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020**

ii

**PENGARUH SEEDING SEL PUNCA AMNION  
TERHADAP EKSPRESI PDGF, VEGF, FGF, OCCLUDIN, CLAUDIN-4  
DAN KARAKTERISASI HISTOLOGI  
PROSES PENYEMBUHAN LUKA  
MODEL REPAIR FISTULA VESIKOVAGINA**

**DISERTASI**

**Untuk memperoleh Gelar Doktor  
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor  
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
dan dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Doktor Terbuka  
Pada hari : Jumat  
Tanggal : 24 Januari 2020  
Pukul : 13.00 – 15.00 WIB**

**Oleh :**

**EIGHTY MARDIYAN KURNIAWATI**

**011417017326**

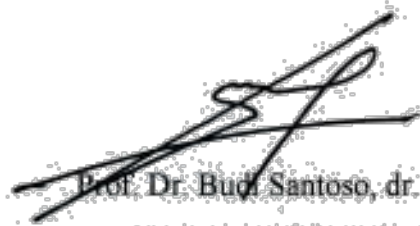
**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**PENGARUH SEEDING SEL PUNCA AMNION TERHADAP EKSPRESI PDGF, VEGF, FGF, OCCLUDIN, CLAUDIN-4 DAN KARAKTERISASI HISTOLOGI PROSES PENYEMBUHAN LUKA MODEL REPAIR FISTULA VESIKOVAGINA.**

**TELAH DISETUJUI  
PADA TANGGAL, 30 JANUARI 2020**

**Oleh  
Promotor**



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

**Kopromotor I**



**Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh., M.Sc  
NIP. 195910031987011001**

**Kopromotor II**



**Prof. Dr. Budi Iman Santoso, dr. SpOG(K), MPH  
NIP. 195409051981101001**

**Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan dinilai  
oleh panitia penguji Ujian Tahap 2 (Terbuka)  
Pada tanggal 6 Januari 2020**

**Panitia penguji :**

**Ketua** : Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr., SpOG(K)

**Anggota** : 1. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K)  
2. Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh  
3. Prof. Dr. Budi Iman Santoso, dr., SpOG(K), MPH  
4. Dr. Benny Hasan Purwaka, dr., SpOG(K)  
5. Prof. H. Suhatno, dr., SpOG(K)  
6. Dr. Boedi Setiawan, drh., M.P  
7. Dr. Budi Utomo, dr. M.Kes

Ditetapkan dengan Surat Keputusan  
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Tentang Panitia Penguji Disertasi

No. : 2/UN3.1.1/KD/2020  
Tanggal SK : 6 Januari 2020

## UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmannirrahim,  
Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh,

Alhamdulillah rabbil 'alamin, segala puji syukur ke hadirat Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang atas segala rahmat dan karunia yang telah dilimpahkan sehingga amanah untuk menjalani seluruh proses pendidikan, penelitian dan penyusunan disertasi ini dapat diselesaikan hingga tahap sekarang ini.

Disertasi ini dapat diselesaikan tidak lepas dari dorongan, bimbingan, arahan, saran dan koreksi dari Promotor, Ko-Promotor, Tim Penguji dan banyak pihak yang dengan atau tanpa disadari menjadi inspirasi dan pendukung proses pendidikan ini. Oleh karena itu dengan segala kerendahan hati, perkenankan saya menghaturkan terima kasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

**Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K)** sebagai Pembimbing Akademik dan Promotor yang dengan penuh pengertian, perhatian dan kesabaran telah memberikan dukungan mental, meluangkan banyak waktu untuk berdiskusi dan memberikan masukan, memberi ruang kreatif yang cukup luas, dan banyak kemudahan kepada saya untuk menjalani seluruh proses pendidikan ini. Sekali lagi saya sampaikan hormat dan terima kasih yang tulus dan mendalam;

**Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh., MSc** sebagai Ko-Promotor I yang banyak memberikan masukan penting dan sangat mendasar tentang sel punca dan ilmu dasar penelitian yang sangat bermanfaat bagi peningkatan mutu disertasi ini. Terimakasih atas bimbingan dan sarannya sejak awal masa penelitian hingga disertasi ini selesai. Sekali lagi saya sampaikan hormat dan terima kasih yang tulus dan mendalam;

**Prof. Dr. Budi Iman Santoso, dr., SpOG(K), MPH** sebagai Ko-Promotor II yang telah memberikan ilmu uroginekologi dan banyak memberikan masukan penting dan sangat mendasar sesuai keilmuan Uroginekologi Rekonstruksi yang sangat bermanfaat bagi peningkatan mutu disertasi ini. Sekali lagi saya sampaikan hormat dan terima kasih yang tulus dan mendalam;

**Prof. Dr. Moh. Nasih, S.E., MT., Ak.** selaku Rektor Universitas Airlangga; **Prof. Dr. Fasichul Lisan, Apt**, selaku mantan Rektor Universitas Airlangga, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan studi pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

**Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan **Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes., Sp.PD, K-EMD, FINASIM** selaku mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan studi pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

**Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K)** selaku Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo, dan **Harsono, dr.**, serta **Dodo Anondo, dr., MPH** selaku mantan Direktur RSUD Dr. Soetomo, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Program Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

**Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr., M.Sc., Sp.PD-KR, FINASIM** selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran

Universitas Airlangga, dan **Prof. Dr. Teddy Ontoseno, dr., SpA(K), Sp.JP., FIHA**, selaku mantan Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan fasilitas dan dukungan bagi penulis selama menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Tim Penguji Usulan Penelitian, penilaian Disertasi dan Ujian Tahap 1 (Tertutup) yaitu **Dr. Benny Hasan Purwaka, dr., SpOG(K), Prof. H. Suhatno, dr., SpOG(K), Dr. Boedi Setiawan, drh., M.P., Dr. Budi Utomo, dr. M.Kes**, yang banyak memberikan masukan penting dan sangat mendasar sesuai bidang keahliannya yang sangat bermanfaat bagi peningkatan mutu disertasi ini;

**Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr., SpOG (K)** selaku Ketua Departemen Ilmu Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan kesempatan dan dorongan kepada saya untuk mengikuti pendidikan Program Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, sekaligus sebagai penguji yang telah memberikan banyak masukan dan saran.

Seluruh senior, guru, sejawat, dan saudara saya di Departemen Obstetri dan Ginekologi **Prof. R. Prajitno Prabowo, dr., SpOG(K) (Alm), Prof. H. Muh. Dikman Angsar, dr., SpOG(K), Prof. H. Lila Dewata Azinar, dr., SpOG(K), Prof. Dr. Samsulhadi, dr., SpOG(K), Prof. Dr. H. Agus Abadi, dr., SpOG(K) (Alm), Prof. H. Suhatno, dr., SpOG(K), Prof. Soehartono DS, dr., SpOG(K), Prof. H. Heru Santoso, dr., SpOG(K) (Alm), Dr. Poedji Rochjati, dr., SpOG(K), Nadir Abdullah, dr., SpOG(K), Sunjoto, dr., SpOG(K), Prof. Dr. Erry Gumilar Dachlan, dr., SpOG(K), Dr. Poedjo Hartono, dr., SpOG(K), Dr. Hermanto Tri Joewono, dr., SpOG(K), Bangun Trapsila Purwaka, dr., SpOG(K), Bambang Trijanto, dr., SpOG(K), Dr. Aditiawarman, dr., SpOG(K), Dr. Baksono Winardi, dr., SpOG(K), Dr. Agus Sulistyono, dr., SpOG(K), Relly Yanuari Primariawan, dr., SpOG(K), Dr. Brahmana Askandar TJ., dr., SpOG(K), Dr. Wita Saraswati, dr., SpOG(K), Dr. Sri Ratna Dwiningsih, dr., SpOG(K), Dr. Ashon Sa'adi, dr., SpOG(K), Indra Yuliaty, dr., SpOG(K), Dr. Budi Prasetyo, dr., SpOG(K), Dr. Ernawati, dr., SpOG(K), Dr. Jimmy Yanuar Annas, dr., SpOG(K), M. Ardian Cahya Laksana, dr., SpOG(K), M.Kes, Primandono Perbowo, dr., SpOG, Budi Wicaksono, dr., SpOG(K), Pungky Mulawardana, dr., SpOG(K), M. Ilham Aldika Akbar, dr., SpOG(K), Hari Nugroho, dr., SpOG(K), Muhammad Yusuf, dr., SpOG(K), Hanifa Erlin, dr., SpOG, Rizky Pranadyan, dr., SpOG, Khanisyah Erza Gumillar, dr., SpOG(K), Manggala Pasca W., dr., SpOG(K), M.Y. Ardianta Widyanugraha, dr., SpOG, Arif Tunjungseto, dr., SpOG, Rozi Aditya Aryananda, dr., SpOG, Nareswari Imanadha Cininta Marcianora, dr., SpOG, Birama Robby I, dr., SpOG, Tri Hastono Setyo Hadi, dr., SpOG**

Ketua Divisi Uroginekologi Rekonstruksi **Hari Paraton, dr., SpOG(K)** sekaligus staf senior Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlanggayang telah sedari awal saya menjalani pendidikan sebagai PPDS Obstetri dan Ginekologi telah memperkenalkan kepada saya betapa luasnya ilmu Uroginekologi dan Rekonstruksi sehingga saya merasakan kecintaan pada keilmuan ini. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk bergabung sebagai bagian di divisi ini. Juga kepada senior dan sejawat di divisi, **Gatut Hardianto, dr., SpOG(K), Azami Denas Azinar, dr., SpOG**, dan **dr. Tri**

**Hastono Setyo Hadi, SpOG**, terima kasih atas dukungan selama masa studi dan kerjasama luar biasa selama ini.

**Prof. Junizaf, dr SpOG (K)** sebagai guru yang telah mengajarkan ilmu Uroginekologi Rekonstruksi dengan penuh kesabaran. Upaya beliau dalam mengembangkan ilmu uroginekologi rekonstruksi menjadi teladan yang luar biasa. Terima kasih juga para guru, senior dan teman sejawat anggota HUGI di seluruh Indonesia;

**Dr. Purwati, dr., SpPD., K-PTI, FINASIM** Ketua Pusat Penelitian dan Pengembangan Stem Cell Universitas Airlangga, Mbak Helen, Mbak Nora, Mbak Risti, Mbak Dea, Mas Igo serta semua rekan dalam tim penelitian yang telah menjadi teman diskusi dan membantu dengan tulus ikhlas dan penuh kesabaran selama saya melakukan proses penelitian di laboratorium;

**Dr. Heri Suroto, dr., Sp.OT (K)** selaku Kepala Instalasi Pusat Biomaterial Dan Bank Jaringan RSUD. Dr. Soetomo Surabaya atas kesediannya membantu dalam penyediaan membran amnion untuk keperluan penelitian;

**Prof. Dr. Hj. Widjiati, drh., M.Si** yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan arahan dan dukungan dalam penelitian ini;

Semua **staf pengajar** pada Program Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu dasar dan ilmu terapan yang sangat bermanfaat serta kritik, saran dan perbaikan pada proposal penelitian untuk penulisan disertasi penulis sampai akhirnya disertasi ini dapat terselesaikan;

Seluruh **rekan Angkatan 2014** pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah bekerjasama dan saling memberikan motivasi untuk menyelesaikan pendidikan ini **Dr. Amiyatun Naini, drg., M.Kes, Dr. Anik Handayati, Dra., M.Kes, Awalia, dr., Sp.PD, Dr. Budi Yanti, dr., Sp.P, Dr. Desi Sandra Sari, drg., MDSc, Dr. Dyana Sarvasti, dr., Sp.JP(K), Dr. Eka Fitria Augustina, drg.,Sp.Perio, Dr. Eko Mulyadi, S.Kep.,Ns., M.Kep, Elsa Bahar Putri, drh., M.Si, Gatut Hardianto, dr.SpOG(K), Dr. Gwenny Ichsan Prabowo, dr., M.Kes, Dr. Hanik Badriyah Hidayati, dr., Sp.S, Imelda Theodora, dr., Sp.PA, Irwan Kristyono, dr., Sp.THT-KL, Joni Susanto, dr., M.Kes, Dr. Lilik Herawati, dr., M.Kes, Lukas Widhiyanto, dr.,Sp.OT, Dr. Lynda Hariani, dr., Sp.BP-RE, Dr. Natalia Sri Martani, dr., M.Si, Dr. Nawan, dr., M.Ked.Trop, Dr. Ninuk Dian Kurniawati, S.Kep., Ns., MANP, Prananda Surya Airlangga, dr., M.Kes., Sp.An KIC, Dr. Supriyadi, drg. M.Kes, Teddy Heri Wardhana, dr., Sp.OT, Tri Hartini Yuliawati, dr., M.Ked, Dr. Wahiduddin, S.KM., M.Kes, Dr. Wiwiek Indriyani Maskoep, dr.,Sp.PD, Dr. Yuliana Mahdiyah Da'at Arina, drg., M.Kes, terutama **Dr. St.Khaerunnisa, S.Si., M.Si, Dr. Revi Gama Hatta Novika, SST., M.Kes, Lina Lukitasari, dr., M.Si** yang telah banyak membantu mulai saat awal pendidikan hingga member semangat agar mencapai titik akhir penyelesaian disertasi;**

Teman-teman Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga **angkatan 95**, yang bersama-sama memulai langkah menggapai cita sejak 25 tahun yang lalu;

Para pimpinan, teman sejawat, paramedis dan non medis **RS PHC Surabaya** dan **RSIA Kendangsari Merr**, terima kasih atas penerimaannya terhadap saya untuk berkarya melakukan pelayanan dan mengamalkan ilmu;

**Tri Hastono Setyo Hadi, dr., SpOG, Nur Agung Rachman Widiatmoko, dr., SpOG, Jojor Sihotang, dr., SpOG, Wijayanti, dr., SpOG**, sebagai tim yang terlibat dalam penelitian tentang pemanfaatan sel punca dalam manajemen terapi



fistula vesikovagina. Terimakasih atas kerjasamanya selama ini dan mudah-mudahan mampu berkarya sebagai ahli obstetri dan ginekologi yang bermanfaat bagi masyarakat di mana pun bertugas;

**Siti Hotimah** dan **Diah Apriliana**, yang banyak membantu administrasi di Departemen Obstetri dan Ginekologi; **Riska Wahyuningtyas, dr.** dan **Rizqy Rahmatyah, dr.** atas semangatnya dalam mendukung terselesaikannya disertasi ini;

Staf pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga: **Dr. Soetopo, drg., M.Sc**, **bu Asmunah, S.Sos**, **mbak Adhdriyani, SE**, **mbak Fitriya Diah Isnaini, A.Md**, **mbak Paramita Kurnia Sari, A.Md**, dan **mas Sobkhi Mafakhir** yang telah sangat membantu kelancaran administrasi selama pendidikan;

Staf tenaga pendidikan dekanat FK Unair dan tim Humas FK UNAIR, **Dinar Rahayu Purnawati, S.Sos**, **Rio Arianto, S.M**, **Ilham Rachman Kurniawan, S.E**, **Inhimas Amaliah, S.Hum**, **Suyatno**, dan **Bibit Prijanto**. Terima kasih atas perhatian, kebaikan dan kerjasamanya selama ini;

Sekretariat Prodi Spesialis 1 Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Unair, **Emy Mardiana, SH**, **Dian Novikasari Wahyuningrum, SPd** dan **Nuraini, Amd**. Terima kasih atas kerjasamanya selama proses pendidikan;

Persembahkan terima kasih yang tulus, rasa hormat dan sembah sujud ananda kepada orang tua yang telah melahirkan saya dan yang telah membesarkan saya dengan segala kurang lebihnya. Hanya doa dan rasa terima kasih untuk hutang budi yang tak mungkin dapat terbalas dengan apapun untuk Bapak saya, **alm Drs H. Sarna Mardijan S, M.Pd** dan Ibu saya, **almh. Dra. Hj. Sujatmi, M.Pd**, yang telah mengasuh, mendidik, mengayomi, mendampingi, memberi teladan yang baik dan penuh kasih sayang selama menjalani kehidupan; kedua mertua saya **alm. H. Muslimin, BA** dan Ibu **Hj. Munawaroh, MPd** yang saya hormati;

Kepada suami yang sangat memahami saya dan telah mendukung sepenuh hati dalam saya menekuni profesi sebagai staf pengajar dan sebagai pelayan masyarakat serta sangat sabar mendampingi saya **Mayor Laut (K) Abdul Haris, dr., SpBS., M.Tr.Opsla**, terima kasih telah membuat saya berani bermimpi dan meyakinkan bahwa saya bisa dan mampu meraih semua seperti sekarang ini;

Dan anak-anak saya tercinta, **Abdullah Nawwaf Malik Fajar, Abdullah Nabil Azzam Yusuf** dan **Abdullah Nafis Iman Ibrahim** yang kepada mereka semua saya berhutang banyak waktu dan kebahagiaan. Kelak, kalian bertiga akan memahami betapa luas sayang Bunda kepada kalian. Semoga di tengah keterbatasan Bunda, kalian tetap mampu menjadi anak-anak yang saleh, sebagai makhluk Allah yang taat, cinta Nabi Muhammad SAW dan Al Quran serta patuh dan sayang pada orang tua.

Untuk kakak dan adik-adikku, yang kita tumbuh bersama di bumi Petemon dalam buaian kasih sayang almarhum bapak dan almarhum ibu hingga masing-masing dewasa **Noer Amalis Sholeha, dr., MKes** dan **Imam Ulfadi, ST, Nurindra Mardiyani K, SPd., MPd** dan **Kinasih SPd, Triana Muharami Mardiyanningtyas, AMd** dan **Eriyanto, ST, Yunandra Mardiyani Ramadhani, SE** dan **Dhanty R, ST**, terima kasih atas segala permakluman dan dukungannya selama dalam jalinan silaturahmi persaudaraan;

Para kakak yang telah menerima sebagai bagian keluarga besar Banjarsari, Bandarkedungmulyo, Jombang **Kombespol Hisbullah Huda, dr., SpPD** dan **Anna Sari Agustina, drg., Sp.KG**, **Ahmad Paralihan Effendy Harahap, SE (alm)** dan **Emmy Hamidah, SP., MP, Letkol Arh Agus Syahrudin, S.Psi.,**

**M.Psi dan Ratna, SE, Abdullah Badruddin, SE dan Sri Wardhani, SE, Sulistyo budi, ST dan Yuni Rahmawati, SE,** terima kasih atas dukungan dan semangatnya;

Penulis menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu, yang telah memberi motivasi, dukungan dan membantu hingga disertasi ini dapat terselesaikan.

Dengan segenap kerendahan hati, penulis menyadari bahwa dalam penulisan disertasi ini masih banyak kekurangan sehingga penulis mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kekurangan tersebut. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi umat manusia pada umumnya dan ilmu kedokteran pada khususnya, semoga Allah SWT melimpahkan taufik dan hidayah-Nya kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian disertasi ini. Amin ya rabbal 'alamin.

Wassalamu'alaikum wr.wb.

Surabaya, 24 Januari 2020

Penulis

## Ringkasan

### **Pengaruh *Seeding* Sel Punca Amnion Terhadap Ekspresi PDGF, VEGF, FGF, *Occludin*, *Claudin-4* Dan Karakterisasi Histologi Proses Penyembuhan Luka Model *Repair* Fistula Vesikovagina**

Fistula vesikovagina adalah salah satu masalah di negara berkembang. WHO memperkirakan ada sekitar 3 juta wanita di dunia yang mengalami fistula akibat obstetri dengan jumlah kasus baru fistula antara 50 – 130.000 per tahun. Kegagalan repair fistula dipengaruhi oleh proses penyembuhan luka, infeksi dan sistem imunologi. Pada proses penyembuhan luka, disebutkan peran *growth factors* seperti PDGF, VEGF dan FGF. Beberapa studi juga mulai mengaitkan peran *tight junction* terhadap proses penyembuhan luka, terutama *occludin* dan *claudin*. Amnion merupakan bahan yang ideal untuk rekayasa jaringan. Selain sebagai sumber sel punca, amnion juga dapat digunakan sebagai *scaffold* untuk proliferasi dan differensiasi sel punca itu sendiri. Model modifikasi operasi pada fistula vesikovagina pada penelitian ini menggunakan hewan kecil yaitu kelinci. Kelinci New Zealand dipilih karena secara anatomi mudah dilakukan, mudah dalam merawat, tidak mahal dan lebih praktis untuk model fistula. Penelitian ini juga menggunakan amnion kering beku dan sel punca amnion untuk mengetahui pengaruhnya terhadap proses penyembuhan luka pada model fistula vesikovagina.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menjelaskan proses penyembuhan luka dengan pemberian *seeding* sel punca amnion pada amnion kering dalam kasus fistula vesikovagina yang dilakukan penjahitan dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka pada kelinci *New Zealand* model fistula vesikovagina, berdasarkan ekspresi PDGF, VEGF, FGF, *occludin*, *claudin-4* dan karakterisasi histologi.

Penelitian ini menggunakan *post test only control group design*. Subjek penelitian adalah kelinci *New Zealand* betina dengan berat 3 – 4,5 kg yang dibagi menjadi 4 kelompok (K=kontrol/penjahitan primer), (P1=penjahitan ditambah *fresh-dried* amnion), (P2=penjahitan dengan *seeding* sel punca), (P3=penjahitan dengan injeksi sel punca) dengan sampel 12 tikus perkelompok. Masing-masing kelompok dibagi menjadi 2, dan dilakukan terminasi pada hari ke-4 dan hari ke-21. Pada hari ke-4, dilakukan pengukuran ekspresi PDGF, VEGF dan FGF. Sedangkan *occludin*, *claudin* dan karakterisasi histologi fibroblas, reepitelialisasi, angiogenesis, deposisi kolagen diukur hari ke 21.

Rerata PDGF pada P2 merupakan hasil tertinggi (P2=7,70) namun uji signifikansi P2 dan P3 yakni  $p=0.562$  yang menunjukkan hasil tidak bermakna. Rerata ekspresi VEGF dan FGF pada P2 lebih tinggi secara signifikan dibanding kelompok lain. Rerata ekspresi *occludin* dan *claudin-4* pada P2 merupakan hasil tertinggi dengan rerata 5,40. Namun uji signifikansi dengan P2 dengan P3 menunjukkan hasil tidak bermakna yakni  $p=0.92$  dan  $p=0.268$ . Angiogenesis lebih tinggi P2 secara bermakna, namun tidak berbeda bermakna dengan P3. Maturasi fibroblast, reepitelisasi dan deposisi kolagen tidak ada perbedaan antara kelompok kontrol, P1, P2 dan P3.

Penggunaan sel punca mesenkimal yaitu amnion yang di *seeding* pada *fresh-dried amnion* dapat mempengaruhi penyembuhan luka berdasarkan ekspresi pada PDGF, VEGF, FGF, *occludin*, *claudin-4* dan karakterisasi histologi

## *Summary*

### ***Effect of Amniotic Stem Cell Seeding On Expression of PDGF, VEGF, FGF, Occludin, Claudin-4 and Histology Characterization of Histology on The Vesicovaginal Fistula***

*Vesicovaginal fistula is one of the problems in developing countries. WHO estimates there are 3 million women in the world who experience fistula due to obstetrics with the number of new cases of fistulae between 50-130,000 per year. Fistula repair failure is affected by the process of wound healing, infection and the immunological system. In the process of wound healing, mentioned the role of growth factors such as PDGF, VEGF and FGF. Several studies have also begun to link the role of tight junctions in the process of wound healing, especially occludin and claudin. Amnion is an ideal material for tissue engineering. Amnion can also be used as a scaffold for the proliferation and differentiation of stem cells themselves. A modified operating model in vesicovaginal fistula in this study used a small animal, the rabbit. New Zealand rabbits were chosen because they are anatomically easy to do, easy to care for, inexpensive, and more practical for fistula models.*

*This study also uses freeze-dry amnion and amniotic stem cells to determine its effect on the wound healing process in the vesicovaginal fistula model. The aims of this study is to explain the wound healing process by giving amniotic stem cell seeding to dry amnion in the case of vesicovaginal fistula based on expression of PDGF, VEGF, FGF, occludin, claudin-4 and histological characterization.*

*This study is a post test only control group design study. Subjects were female New Zealand rabbits weighing 3 - 4.5 kg divided into 4 groups (K = primary control / suturing), (P1 = suturing plus fresh-dried amnion), (P2 = suturing with stem cell seeding), (P3 = suturing by injection of stem cells) with a sample of 12 group mice. Each group was divided into 2, and termination was done on the 4th day and 21st day. On the 4th day, PDGF, VEGF and FGF were measured. Whereas occludin, claudin and histological characterization of fibroblasts, re-epithelialisation, angiogenesis, collagen deposition were measured day 21.*

*This study shows that the mean PDGF on P2 was the highest result (P2 = 7.70) but the significance test of P2 and P3 was  $p = 0.562$  which showed no significant results. The mean expression of VEGF and FGF on P2 was significantly higher than other groups. The average expression of occludin and claudin-4 in P2 was the highest result with a mean of 5.40. However, the significance test with P2 and P3 showed no significant results, namely  $p = 0.92$  and  $p = 0.268$ . Angiogenesis was significantly higher P2, but not significantly higher than P3. However, fibroblast maturation, reepithelialization and collagen deposition were not different between the control groups, P1, P2 and P3. This study conclude that The use of mesenchymal stem cells namely amnion which is seeded in fresh-dried amnion can affect wound healing based on expression on PDGF, VEGF, FGF, occludin, claudin-4 and histological characterization.*