

## DAFTAR ISI

Sampul Dalam.....	i
Halaman Awal Disertasi.....	ii
Lembar Pengesahan.....	iii
Lembar Tim Penguji.....	iv
Ucapan Terima Kasih.....	v
Ringkasan.....	xi
Summary.....	xii
Abstrak.....	xiii
<i>Abstract</i> .....	xiv
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xviii
DAFTAR GAMBAR.....	xix
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxi
DAFTAR ARTI/LAMBANG/SINGKATAN/ISTILAH.....	xxii
<b>BAB 1 PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1 Tujuan umum.....	6
1.3.2 Tujuan khusus.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
1.4.1 Manfaat teoritis.....	7
1.4.2 Manfaat praktis.....	7
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>9</b>
2.1 Fistula Vesikovagina.....	9
2.1.1 Anatomi vagina dan vesika urinaria.....	10
2.1.2 Epidemiologi.....	13
2.1.3 Tatalaksana.....	14
2.1.4 Kegagalan pembedahan.....	15
2.1.5 Rekurensi.....	17
2.2 Model Hewan Coba.....	17
2.2.1 Anatomi vagina dan vesika urinaria kelinci.....	17
2.2.2 Penyembuhan luka pada kelinci.....	18
2.2.3 Model fistula vesikovagina.....	20
2.3 Proses Penyembuhan Luka.....	21
2.3.1 Fase hemostasis dan inflamasi pada penyembuhan luka.....	23
2.3.2 Fase proliferasi pada penyembuhan luka.....	26
2.3.2.1 Peran PDGF pada penyembuhan luka.....	27
2.3.2.2 Peran VEGF pada penyembuhan luka.....	29
2.3.2.3 Peran FGF pada penyembuhan luka.....	32
2.3.2.4 Peran <i>occludin</i> dan <i>claudin</i> pada penyembuhan luka.....	34
2.3.2.5 Proses angiogenesis pada penyembuhan luka.....	37
2.3.2.6 Fibroblas pada penyembuhan luka.....	38
2.3.2.7 Reepitelialisasi pada penyembuhan luka.....	40
2.3.2.8 Peran kolagen pada penyembuhan luka.....	41
2.3.3 Fase <i>remodelling</i> .....	44

2.4 Membran Amnion.....	45
2.4.1 Jenis membran amnion.....	49
2.4.2 Membran amnion dalam penyembuhan luka.....	51
2.4.3 Membran amnion sebagai <i>scaffold</i> .....	59
2.5 Sel Punca.....	62
2.5.1 Sel punca amnion pada penyembuhan luka.....	65
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....</b>	<b>72</b>
3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	72
3.2 Hipotesis Penelitian.....	74
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN.....</b>	<b>76</b>
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	76
4.2 Populasi Penelitian.....	77
4.3 Sampel Penelitian.....	77
4.3.1 Besar sampel.....	77
4.3.2. Kriteria sampel.....	78
4.4 Tempat Penelitian.....	79
4.5 Waktu Penelitian.....	79
4.6 Variabel Penelitian.....	79
4.7 Definisi Operasional Variabel.....	79
4.8 Instrumen Penelitian.....	82
4.9 Prosedur Penelitian.....	84
4.9.1 Kerangka operasional penelitian.....	84
4.9.2 Pembuatan model fistula vesikovagina pada kelinci.....	85
4.9.3 Pengambilan sampel.....	88
4.9.4 Pembuatan amnion kering beku dengan seeding sel punca... ..	89
4.9.5 Pembuatan preparat histopatologi.....	89
4.9.6 Pengecatan hematoxillin-eosin.....	90
4.9.7 Pengecatan immunohistokimia.....	91
4.9.8 Pemeriksaan histopatologi.....	91
4.9.9 Pemeriksaan immunohistokimia.....	92
4.9.10 Pemeriksaan marker sel punca.....	93
4.9.11 Pemeriksaan PKH26.....	94
4.10 Analisis Data.....	95
4.11 Kelaikan Etik.....	95
<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>96</b>
5.1 Gambaran Umum Pelaksanaan Penelitian.....	96
5.3 Hasil Kultur Sel Punca Mesenkimal.....	98
5.4 Uji untuk Menilai Karakteristik Sel Punca Mesenkimal.....	99
5.4.1 Ekspresi CD73.....	99
5.4.2 Ekspresi CD90.....	100
5.4.3 Ekspresi CD105.....	101
5.5 Sel punca mesenkimal pada fistula vesikovagina.....	101
5.6 Karakteristik subjek penelitian.....	102
5.7 Hasil pemeriksaan imunohistokimia ekspresi PDGF.....	103
5.8 Hasil pemeriksaan imunohistokimia ekspresi VEGF.....	105
5.9 Hasil pemeriksaan imunohistokimia ekspresi FGF.....	107
5.10 Hasil pemeriksaan imunohistokimia ekspresi <i>occludin</i> .....	109
5.11 Hasil pemeriksaan imunohistokimia ekspresi <i>claudin-4</i> .....	111

5.12 Hasil pemeriksaan reepitelialisasi.....	113
5.13 Hasil pemeriksaan angiogenesis.....	114
5.14 Hasil pemeriksaan maturasi fibroblas.....	116
5.15 Hasil pemeriksaan kolagen.....	117
<b>BAB 6 PEMBAHASAN.....</b>	<b>119</b>
6.1 Model kelinci fistula vesikovagina.....	120
6.2 Karakteristik subjek penelitian.....	122
6.3 Hasil pemeriksaan immunohistokimia hari ke-4.....	126
6.4 Hasil pemeriksaan imunohistokimia hari ke-21.....	131
6.5 Hasil pemeriksaan histologi.....	134
6.6 Peran sel punca mesenkimal.....	139
6.7 Temuan baru.....	151
6.8 Keterbatasan.....	153
<b>BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>155</b>
7.1 Simpulan.....	155
7.2 Saran.....	156
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>158</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>169</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Empat fase penyembuhan luka.....	23
Tabel 2.2	Waktu penyembuhan luka.....	23
Tabel 4.1	Definisi operasional variabel.....	79
Tabel 4.2	Standarisasi pembuatan model fistula vesikovaginal.....	86
Tabel 4.3	Pemeriksaan histologi .....	92
Tabel 4.4	Skala semikuantitatif IRS.....	93
Tabel 5.1	Distribusi berat badan kelinci hari 4.....	102
Tabel 5.2	Distribusi berat badan kelinci hari ke-21.....	103
Tabel 5.3	Distribusi statistik skor imunohistokimia ekspresi PDGF hari 4.....	104
Tabel 5.4	Distribusi <i>post hoc</i> ekspresi PDGF hari-4 antar kelompok.....	105
Tabel 5.5	Distribusi statistik skor imunohistokimia ekspresi VEGF hari 4.....	106
Tabel 5.6	Distribusi <i>post hoc</i> ekspresi VEGF hari-4 antar kelompok.....	107
Tabel 5.7	Distribusi statistik skor imunohistokimia ekspresi FGF hari 4.....	108
Tabel 5.8	Distribusi <i>post hoc</i> ekspresi FGF hari-4 antar kelompok.....	109
Tabel 5.9	Distribusi skor imunohistokimia ekspresi <i>occludin</i> hari-21.....	110
Tabel 5.10	Distribusi <i>post hoc</i> ekspresi <i>occludin</i> hari-21 antar kelompok.....	111
Tabel 5.11	Distribusi skor imunohistokimia ekspresi <i>claudin-4</i> hari-21.....	112
Tabel 5.12	Distribusi <i>post hoc</i> ekspresi <i>claudin</i> hari-21 antar kelompok.....	113
Tabel 5.13	Distribusi statistik skor reepitelialisasi hari-21.....	114
Tabel 5.14	Distribusi statistik skor angiogenesis hari-21.....	115
Tabel 5.15	Distribusi statistik skor maturasi fibroblas hari-21.....	117
Tabel 5.16	Distribusi statistik skor kolagen hari-21.....	118

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Lokasi fistula urogenital wanita.....	9
Gambar 2.2 Anatomi kelinci.....	18
Gambar 2.3 Penyembuhan luka kelinci.....	19
Gambar 2.4 Model fistula vesikovaginal pada kelinci .....	20
Gambar 2.5 Proses penyembuhan luka.....	22
Gambar 2.6 Aktivasi dan reseptor PDGF.....	28
Gambar 2.7 Aktivasi VEGF.....	29
Gambar 2.8 Jalur aktivasi sinyal PDGF.....	32
Gambar 2.9 Aktivasi FGF dan FGFR.....	33
Gambar 2.10 Keseimbangan pada angiogenesis.....	37
Gambar 2.11 Faktor proses angiogenesis.....	38
Gambar 2.12 Tahap penyembuhan luka.....	44
Gambar 2.13 Struktur histologi membran amnion .....	48
Gambar 2.14 Mekanisme penyembuhan luka.....	53
Gambar 2.15 Peran sel punca mesenkimal.....	68
Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian.....	72
Gambar 4.1 Rancangan penelitian.....	76
Gambar 5.1 A. kateter melalui vagina anterior yang sudah di insisi, posterior vesika di insisi untuk menyambung kateter.....	97
Gambar 5.2. A. Fistula vesikovagina yang sudah terbentuk B. Penjahitan primer vesika dan vagina.....	97
Gambar 5.3 A. Perlakuan 2, <i>scaffold</i> dari amnion kering yang sudah di seeding sel punca. B. Perlakuan 3, injeksi sel punca pada penjahitan fistula.....	97
Gambar 5.4 A. Evaluasi hasil perlakuan, fistula pada vesika yang sudah menutup. B. Evaluasi hasil perlakuan, fistula pada vagina yang sudah menutup.....	98
Gambar 5.5 A. Pengambilan selaput ketuban dari donor. B. Kultur Sel punca mesenkimal. Pertumbuhan sel setelah dikultur. Koloni sel tampak <i>spindle-shaped</i> atau <i>fibroblast-like appearance</i> .....	99
Gambar 5.6 Pemeriksaan imunositokimia CD73 A. Pengamatan sel punca mesenkimal tanpa fluoresens; B. Pengamatan sel punca mesenkimal dengan fluoresens.....	100
Gambar 5.7 Pemeriksaan imunositokimia CD90 A. Pengamatan sel punca mesenkimal tanpa fluoresens; B. Pengamatan sel punca mesenkimal dengan fluoresens.....	100
Gambar 5.8. Pemeriksaan imunositokimia CD105 A) Pengamatan sel punca mesenkimal tanpa fluoresens; B) Pengamatan sel punca mesenkimal dengan fluoresens.....	101
Gambar 5.9 Pendaran PKH26 pada preparat vesika.....	102
Gambar 5.10 Perbandingan ekspresi PDGF yang ditandai dengan warna coklat kromogen (panah) pada sel epitel mukosa vesica urinaria diantara kelompok perlakuan (pewarnaan immuno histokimia, Pembesaran 400x; mikroskop Nikon H600L; camera DS Fi2 300 megapixel). .....	104

Gambar 5.11 Perbandingan gambaran ekspresi VEGF pada pembuluh darah vesika di setiap kelompok perlakuan. Panah merah menunjukkan adanya ekspresi VEGF pada endotel pembuluh darah yang ditandai dengan adanya warna coklat chromogen (tanda panah) pada bagian tunika. IHC. 400x.....	106
Gambar 5.12 Perbandingan ekspresi FGF (warna coklat kromogen) pada mukosa vesica urinaria diantara kelompok perlakuan (pewarnaan immuno histokimia, Pembesaran 400x; mikroskop Nikon H600L; camera DS Fi2 300 megapixel).....	108
Gambar 5.13 Perbandingan ekspresi <i>occludin</i> (warna coklat kromogen) pada mukosa vesica urinaria diantara kelompok perlakuan (pewarnaan immuno histokimia, Pembesaran 400x; mikroskop Nikon H600L; camera DS Fi2 300 megapixel).....	110
Gambar 5.14 Perbandingan gambaran ekspresi <i>claudin</i> pada epitel (panah merah) dan lamina propria (panah biru) vesika di setiap kelompok perlakuan. Panah merah menunjukkan adanya ekspresi <i>claudin</i> pada epitel vesika dan panah biru menunjukkan adanya ekspresi <i>claudin</i> pada lamina propria yang ditandai dengan adanya warna coklat chromogen (tanda panah). IHC. 400x.....	112
Gambar 5.15 Pemeriksaan histopatologi reepitelisasi.....	114
Gambar 5.16 Pemeriksaan histopatologi angiogenesis.....	115
Gambar 5.17 Pemeriksaan histopatologi maturasi fibroblas.....	116
Gambar 5.18 Pemeriksaan histopatologi kolagen.....	117
Gambar 6.1 Skema perlakuan pada masing-masing kelompok.....	121

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 <i>Ethical clearance</i> .....	178
Lampiran 2 Penjelasan penelitian untuk disetujui ( <i>Information for consent</i> )....	179
Lampiran 3 Lembar persetujuan mengikuti penelitian ( <i>Informed consent</i> ).....	181
Lampiran 4 Data baku berat badan kelinci.....	182
Lampiran 5 Hasil statistik karakteristik subjek.....	183
Lampiran 6 Data gambaran imunohistokimia.....	187
Lampiran 7 Hasil statistik imunohistokimia.....	188
Lampiran 8 Data gambaran histologi.....	203
Lampiran 9 Hasil statistik histologi.....	207

## DAFTAR ARTI/LAMBANG/SINGKATAN/ISTILAH

AP1	<i>Activator protein 1</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cells</i>
CD	<i>Cluster Differentiation</i>
CT	<i>Computed Tomography</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
ECM	<i>Extracellular Matrix</i>
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
ESC	<i>Embryonic Stem Cell</i>
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
HGF	<i>Hepatocyte Growth Factor</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HNF-3 $\beta$	<i>Hepatocyte nuclear factor 3<math>\beta</math></i>
IDO	<i>Indolamin-2,3-Dioxygenase</i>
IGF	<i>Insulin Growth Factor</i>
IFNg	<i>Interferon gamma</i>
IL-1	<i>Interleukin-1</i>
IL-1 $\beta$	<i>Interleukin-1beta</i>
ISCT	<i>The International Society for Cell Therapy</i>
JAM	<i>Junctional Adhesion Molecule</i>
KGF	<i>Keratinocytes Growth Factor</i>
LSD	<i>Least Significant Difference</i>
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCP	<i>Monosit Chemoattractant Protein</i>
MHC	<i>Main Histocompatibility Complex</i>
MMP	<i>Matrix Metalloproteinase</i>
MMPs	<i>Matrix Metalloproteinases</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MSC	<i>Mesenchymal Stem Cell</i>
MT-MMPs	<i>Membrane-type Matrix Metalloproteinases</i>
NF-kB	<i>Nuclear Factor Kappa Beta</i>
NO	<i>Nitric Oxide</i>
OCT-4	<i>Octamer-binding transcription factor 4</i>
PDGF	<i>Platelet Derived Growth Factor</i>
PDGFR	<i>Platelet Derived Growth Factor Receptor</i>
PGA	<i>Polylactic Glycolic Acid</i>
PI3K	<i>Phospatidylinositol 3-kinase</i>
PIGF	<i>Placental Growth Factor</i>



PLA	<i>Polylactic Acid</i>
PLGA	<i>Polylactic-co-glycolic Acid</i>
RAS	<i>Reticular Activating System</i>
RCT	<i>Randomized Clinical Trial</i>
RSUD	Rumah Sakit Umum Daerah
RTPCR	<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SSEA-3 dan -4	<i>Stage-specific embryonic antigen 3 and 4</i>
TGF- $\beta$	<i>Transforming Growth Factor-Beta</i>
TIMPs	<i>Tissue Inhibitor of Metalloproteases</i>
TJ	<i>Tight Junctions</i>
TLR	<i>Toll Like Receptor</i>
TNF- $\alpha$	<i>Tumour Necrosis Factor Alpha</i>
uPA	<i>Urokinase-type plasminogen activator</i>
USG	Ultrasonografi
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VVF	<i>VesicoVaginal Fistula</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>