

**DISERTASI**

**APLIKASI KOMPOSIT MEMBRAN AMNION KERING SEEDING SEL  
PUNCA MESENKIMALESBAGAI GRAF PADA REKONSTRUKSI  
URETRA  
(Percobaan pada Kelinci)**



**IGB ADRIA HARIASTAWA**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERANJENJANG DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020**

**DISERTASI**

**APLIKASI KOMPOSIT MEMBRAN AMNION KERING SEEDING SEL  
PUNCA MESENKIMAL SEBAGAI GRAF PADA REKONSTRUKSI  
URETRA  
(Percobaan pada Kelinci)**

**IGB ADRIA HARIASTAWA**

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

**APLIKASI KOMPOSIT MEMBRAN AMNION KERING SEEDING SEL  
PUNCA MESENKIMAL SEBAGAI GRAF PADA REKONSTRUKSI  
URETRA  
(Percobaan pada Kelinci)**

**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 2 (Terbuka)  
telah dipertahankan di hadapan  
Panitia Ujian Doktor Terbuka  
Pada hari : Senin  
Tanggal : 6 Januari 2020  
Pukul : 13.00 – 15.00

**Oleh :**

**IGB ADRIA HARIASTAWA  
011217017341**

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020

**LEMBAR PENGESAHAN**

**DISERTASI**

**APLIKASI KOMPOSIT MEMBRAN AMNION KERING SEEDING SEL  
PUNCA MESENKIMAL SEBAGAI GRAF PADA REKONSTRUKSI  
URETRA  
(Percobaan pada Kelinci)**

TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 30 DESEMBER 2019

Oleh :

Promotor

Prof. Soenarjo Hardjowijoto, dr, SpB, SpU(K)  
NIP. 19460210 197603 1 001

Ko. Promotor

Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh.  
NIP. 19591003 198701 1 001

**Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan dinilai  
Oleh panitia penguji Ujian Tahap 2 ( Terbuka )  
Pada Tanggal 12 Desember 2019**

**Panitia Penguji** :

**Ketua**

: 1. Dr. Vicky Sumarki Budipramana,dr,SpB-KBD

**Anggota**

: 2. Prof. Dr. Sunaryo Hardjowasito,dr,SpB,SpU(K)

3. Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh.

4. Dr. Ferdiansyah,dr,SpOT

5. Dr. I Ketut Sudiana, drs.,M.Si

6. Dr. Windhu Purnomo,dr., MS.

7. Dr. Bambang Basuki Purnomo,dr,SpB.,SpU

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

Nomor : 426/UN3.1.1/KD/2019

Tanggal : 17 Desember 2019

## UCAPAN TERIMA KASIH

Om Swastyastu,

Astungkara, Atas AsungKertha Wara Nugraha Ida Sang Hyang Widhi Wasa, Tuhan Yang Maha Esa atas segala hingga selesainya penyusunan disertasi dengan baik. Disamping itu juga tidak terlepas dari peran Penasehat Akademik, Promotor, ko-promotor dan konsultan dalam memberikan arahan, dorongan serta saran yang sangat membantu. Oleh karena itu pada kesempatan ini, perkenankanlah saya menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat :

Prof. Soenarjo Hardjowijoto, dr SpB, SpU (K) sebagai promotor dan penasehat akademik serta guru saya yang dengan tulus ikhlas, penuh perhatian dan kesadaran memberikan arahan, bimbingan, motivasi keteladanan serta wawasan yang luas serta kemudahan konsultasi sehingga disertasi ini dapat diselesaikan dengan baik. Terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada beliau yang menjadi penguji dan penilai ujian akhir saya sebagai Sp 1, dan S3 saat ini.

Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, Drh, atas kesediaan beliau menjadi ko-promotor yang telah memberi semangat, mendorong dan memberi masukan dalam penyusunan disertasi sehingga dapat diselesaikan dengan baik.

Terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya atas arahan, wawasan dan pemikiran yang begitu luas, serta semangat yang diberikan dalam penelitian dan penulisan disertasi ini.

Pemerintah Indonesia Cq. Kementerian Pendidikan Perguruan Tinggi yang memberikan kesempatan untuk melanjutkan pendidikan pasca sarjana jenjang Doktor.

Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Moh. Nasih, SE, MT, AK dan Prof. Dr. Fasichul Lisan Apt, mantan Rektor Universitas Airlangga atas fasilitas pendidikan dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan gelar Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Universitas Airlangga.

Prof. Dr. Soetojo, dr, SpU(K) selaku Dekan dan Prof. Dr. Agung Pranoto, dr, MKes. SpPD. K-EMD, FINASIM., mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. David S. Perdanakusuma, dr, SpBP-RE(K) selaku Wakil Dekan I dan Prof. Dr. Indri Safitri Mukono, dr. MS, mantan Wakil Dekan I, Prof. Dr. Budi Santoso, dr, SpOG (K) selaku Wakil Dekan II dan Prof. Djoko Santoso, dr, PhD, SpPD K-GH, FINASIM, mantan Wakil Dekan II dan Prof. Dr. Ni Made Mertaningsih, dr, MS, SpMK(K) selaku Wakil Dekan III dan Prof. Dr. Kuntaman, dr, MS, SpMK(K)., sebagai mantan Wakil Dekan III beserta seluruh jajarannya atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menimba ilmu, belajar dan menyelesaikan gelar Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Prof. Dr. H. Joewono Soeroso, dr, MSc. SpPD-KR. dan Prof. Dr. Teddy Ontoseno, dr. SpA (K), SpJP, FIHA., sebagai KPS dan mantan KPS Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, atas motivasi dan fasilitas yang diberikan kepada saya dalam menjalani dan

menyelesaikan setiap tahapan pendidikan doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Tim penguji mulai dari ujian Kualifikasi, Usulan penelitian Penilaian Naskah Disertasi : Prof. Dr. Suhatono Taat Putra. dr. MS., Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs, MSi., Dr. Ferdiansyah, dr. SpOT (K)., Dr Windhu Purnomo, dr. MS.

Staf pengajar Program Studi Kedokteran jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr, MS, Prof. Dr. Harjanto, J.M, dr., AIF; Prof. Dr. Zainuddin, Apt; Dr Widodo JP, dr. MPH., Dr PH; Siti Pariani, dr, MS, MSc, PhD; Dr. Soenaryo, dr., MS; Dr. F. Sustini, dr, MS; Dr Hj. Susilowati Andajani, dr., MS; Dr. H. Budi Utomo, dr., MS; Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs, MSi.; Prof. Aulani'am, DEA, Drh; Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr. MSc. SpPar(K); Dr Hari Basuki Notobroto, dr. MKes; Toetik Koesbardiati, Dra, PhD; Dr Gondo Mastutik, Drh. MKes; Dr Ferdiansayah, dr, SpOT(K) dan para staf pengajar lainnya yang telah memberi ilmu pengetahuan yang sangat berharga bagi peneliti dalam menyelesaikan penelitian dan disertasi.

Dr. Windhu Purnomo, dr. MS sebagai konsultan dibidang metodologi penelitian dan statistik yang telah dengan sabar membimbing saya dalam hal metodologi dan analisa statistik penelitian saya.

Dr. Joni Wahyuhadi, dr. SpBS(K) selaku direktur RSUD Dr Soetomo Surabaya, Harsono dr., selaku mantan direktur RSUD Dr Soetomo Surabaya, Dodo Anando, dr. MPH., selaku mantan direktur RSUD Dr Soetomo Surabaya dan seluruh jajarannya yang telah memberi kesempatan dan fasilitas untuk melakukan penelitian.



Prof. Maria Inge Lusida dr. M.Kes. PhD., sebagai Direktur Institute Tropical Disease dan seluruh staf, serta Laboratorium Stem Cell Institute of Tropical Disease Universitas Airlangga yang telah memberikan bantuan, fasilitas dalam pelaksanaan penelitian.

Dr. Purwati, dr. SpPD.,K-PTI, FINSIM, Deya Kasari, Drh, M.Si., Eryk Hendrianto, M.Si., Helen Susilowati, SKM, M.Si., Aristika Dinar Yanti, Drh, M.Si., Handoko dan seluruh staf Laboratorium Stem Cell Institute of Tropical Disease Universitas Airlangga yang telah memberikan bantuan dalam pelaksanaan penelitian ini.

Endah Sujani, S.Si, Muchid, Ayundha Rizky F, S.KM, dari unit mikroskop elektron dan laboratorium terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang membantu penelitian ini hingga selesai.

Ketua Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - Ka. SMF Bedah RSUD Dr Soetomo Dr. Sahudi dr. SpB(K)KL dan mantan Ketua Departemen - Ka SMF Bedah, Agung Prasmono, dr. SpBTKV(K) yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti pendidikan doktor.

Rekan-rekan staf Bedah Anak dan guru saya Poerwadi. dr, SpB. SpBA(K)., Kustiyo Gunawan, dr. SpB. SpBA(K) yang memberi motivasi dan support untuk meraih gelar doktor, serta Ariandi Setiawan, dr. SpB. SpBA(K), Fendy Matulatan, dr. SpB.SpBA(K), Barmadisatrio, dr. SpB. SpBA(K), Purnawirawanto, dr. SpB. SpBA(K), Fransiska Kusumowidagdo, dr. SpBA. Serta seluruh anak didik residen Bedah Anak FK Unair - RSUD Dr. Soetomo yang dengan rela membantu penelitian ini hingga selesai. Demikian juga saya sangat

berterima kasih kepada Dra. Sri Agustianingsih sebagai sekretaris Divisi Bedah Anak RSUD Dr Soetomo Surabaya.

Kepada seluruh rekan-rekan SMF Bedah RSUD Dr Soetomo - Departemen Ilmu Bedah FK Unair, Prof. Sunarto Reksoprawiro, dr,SpB(K)Onk., Prof.R. Martatko Marmowinoto, dr.,SpB.(K)KL., Prof. Abdus Sjukur,dr,SpB-KBD., Prof. Paulus Sutanto Wibowo, dr,SpB-KBD., Sudjatmiko, dr,SpB-KBD., Dr.Vicky Sumarki Budipramana,dr,SpB-KBD., Urip Murtedjo,dr,SpB(K)KL,PGDPalMed., R. Yoga Wijayahadi, dr,SpB(K)KL., Dwi Hari Susilo, dr.,Sp.B(K)Onk., Mamiiek Dwi Putro,dr,SpB-KBD., Dr. Eddy Herman Tanggo, dr,SpB(K)Onk., J. Iswanto,dr,SpB-KBD., Iwan Kristian, dr,SpB-KBD., Heru Purwanto, dr.,MSc,SpB(K)Onk., Dr.Desak Gede Agung Suprabawati, dr.,SpB(K)Onk., Iskandar Ali, dr,SpB(K)Onk., Hantoro Ishardyanto, dr,SpB(K)Onk., Tomy Lesmana, dr.,Sp.B.-KBD., Dr.R. Maryono Dwi Wibowo, dr,SpB.(K)KL., Edwin Danardono, dr.,SpB-KBD., Denny Septarendra, dr.,SpB-KBD., Iwan Sidharta, dr,SpB(K)KL., Vidi Vianney, C.M.T, dr.,SpB.

Kepada rekan-rekan IGD RSUD Dr. Soetomo, Dra. Woro Andrini, Drs. Bambang Dwiantoro, Dwi Susi Pritiwatin S.Kep. Ns, I Ketut Somantara SE dan Andina Erika Risfianty S.Kes, serta seluruh staf dokter IGD dan seluruh perawat yang membantu hingga terselesainya penelitian serta penulisan disertasi ini.

Dengan hormat kepada ayahanda tercinta Prof. IGB Amitaba drh almarhum dan ibunda tersayang Nyoman Wirasni Inggas almarhum yang telah mengasuh, mendidik dan memelihara dengan kasih sayang yang tak terhitung. juga kepada adik-adik saya tercinta, IGA Andriani Hariastuti, IGB Gupta

Widotama drs. Apt. SpFRS, IGB Gita Triarta dr. SpB, IGA Yusika Endiyati, Ir.  
IGB Arie Aswinta

Kepada yang tercinta ayah mertua Drs Hoesin almarhum dan ibu mertua Sujesti Yoshi almarhumah yang dengan sabar serta kasih sayang memberi motivasi untuk tetap belajar serta meraih cita cita, serta adik adik ipar saya, dr Saiful Afandi dan Sri Ardiana.

Istri saya tercinta Sri Ariani, dr. SpM. Yang telah mendampingi, memberi dorongan motivasi dan selalu mengingatkan saya untuk bangun dan belajar. Demikian juga kepada kedua anakku, IGA Anggi Prayascita dan IGB Chandogya Giriastawa, dr., serta menantu saya yang saya cintai Ir. Ngurah Clifton Pinatih dan Vania Dwi Andini, dr., serta cucu-cucu saya yang saya cintai Genaro, Novaro dan Kenzo.

Ucapan terima kasih saya ucapkan kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penelitian dan penulisan disertasi ini.

Akhir kata semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi kemajuan Ilmu Kedokteran khususnya Ilmu Bedah.

Surabaya, Januari 2020

Penulis



## RINGKASAN

**APLIKASI KOMPOSIT MEMBRAN AMNION KERING SEEDING SEL  
PUNCA MESENKIMAL SEBAGAI GRAF PADA REKONSTRUKSI  
URETRA**

**(Percobaan pada Kelinci)**

Uretroplasti adalah prosedur menutup defek pada uretra akibat kelainan kogenital, infeksi kronis, trauma atau striktura. Bila defek uretra berdiameter kecil, mungkin dapat ditutup dengan menjahit secara primer. Pada defek yang luas, misal pada pasien dengan hipospadia yang gagal saat dilakukan operasi pertama, pada pasien dengan striktura uretra yang memerlukan eksisi, maka akan terjadi kesulitan untuk menutup defek tersebut. Bahan untuk menutup defek uretra adalah, dapat dari priputium, kulit sekitar uretra, kulit skrotum, tunika Dartos. Pada defek uretra yang luas selalu diperlukan graf. Autograf dapat dipakai mukosa buli, mukosa ileum dan mukosa bukal rongga mulut. Mukosa bukal rongga mulut paling sering dipakai sebagai bahan graf. Keadaan ini menyebabkan komplikasi akibat luka dirongga mulut antara lain : nyeri saat mengunyah 14,3%, matirasa persisten rongga mulut 40%, kesulitan gerakan mengunyah 32%, kontraktur sendi temporo mandibular 23% (Frank, et al.,2011, Bhargava, et al., 2004).

Berbagai jenis graf telah diajukan sebagai bahan untuk menutup defek uretra, namun hingga saat ini belum ditemukan graf yang ideal. Maka dipikirkan untuk mencoba membrane amnion kering (MAK) sebagai graf untuk menutup defek pada uretra. Membran amnion kering sudah banyak dipakai sebagai bahan untuk menutup luka bakar, sebagai bahan untuk vestibuloplasty, sebagai pengganti duramater pada prosedur bedah saraf.

Membran amnion kering memiliki karakteristik unik yang membuat graf ini lebih superior dibanding graf lain, yaitu adanya kemampuan untuk reepitelisasi, tidak menimbulkan respon imunologis, tidak menimbulkan jaringan parut serta mengandung banyak sel punca mesenkimal. Untuk membentuk suatu rekayasa jaringan (*tissue engineering*) diperlukan suatu scaffold untuk matrix dan sel untuk tumbuh menjadi suatu jaringan yang diperlukan. Maka dilakukan penelitian ini untuk mendapatkan suatu scaffold yang dapat dipakai sebagai graf untuk rekonstruksi uretra.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan graf yang dapat dipakai sebagai bahan untuk pertumbuhan jaringan uretra. Untuk mendapatkan graf tersebut dilakukan penelitian aplikasi membran amnion kering dengan sel punca yang dibentuk tabung yang ditanam pada uretra 24 ekor kelinci New Zealand yang dibentuk defek dengan memotong uretra sepanjang satu centimeter. Penelitian ini merupakan studi penelitian *true experimental* dengan *posttest only control group design*. Unit eksperimen dibagi menjadi tiga kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 8 ekor kelinci, yaitu kelompok kontrol, kelompok scaffold tanpa sel punca dan kelompok scaffold dengan sel punca. Pada kelompok kontrol, uretra dipotong dan dijahit kembali, pada kelompok scaffold, uretra dipotong sepanjang satu centimeter, kemudian scaffold dijahit, dan dipasang sten. Pada hari ke 28 seluruh uretra diamati secara klinis dan

mikroskopis. Pengamatan mekanisme penyembuhan luka dan tumbuhnya jaringan uretra pada scaffold yang ditanam, maka ditentukan jumlah sel yang mengekspresi berbagai faktor penyembuhan dan integritas uretra secara klinis. Ekspresi sel faktor penyembuhan yang diamati adalah *Fibroblast growth factor* (FGF), *Transforming Growth Factor Beta* (TGF $\beta$ ), *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF), p63, Ck19 dan ketebalan kolagen yang terbentuk.

Setelah dilakukan implantasi, kelinci dipelihara dalam kandang serta dipasang *colar* agar tidak menggigit atau menarik kateter. Pengamatan pada kelompok kontrol, luka sembuh. Pada kelompok scaffold tanpa sel punca didapatkan uretra dengan fistula, hanya satu yang sembuh tanpa fistula. Pada kelompok scaffold dengan sel punca didapatkan semua kelinci hidup serta uretra sembuh. Hanya didapatkan dua kelinci dengan fistula berupa *pin point*. Bahkan scaffold sudah hilang, dan tidak dapat dilacak bekasnya.

Maka pada uji Fisher's Exact didapatkan nilai  $p < 0.05$  dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelompok penelitian (kelompok kontrol, kelompok scaffold tanpa sel punca, scaffold dengan sel punca) dengan integritas uretra secara klinis pada tingkat kepercayaan sebesar 95%.

Penghitungan diatas membuktikan bahwa secara klinis integritas uretra pada kelinci yang dilakukan implantasi scaffold dengan sel punca berbeda bermakna dengan kelompok scaffold tanpa sel punca. Hal ini terbukti bahwa implantasi scaffold membran amnion kering yang dibentuk tabung yang ditanami sel punca dapat dipakai sebagai graf untuk defek uretra.

Pada penelitian ini terbukti bahwa FGF sangat berperan dan bermakna dalam penyembuhan luka, dan menginduksi terbentuknya kolagen dan tumbuhnya sel-sel epitel uretra. Pada penelitian ini terbukti bahwa CK 19 dalam hal terbentuknya filamen keratin tidak banyak berperan, Hal ini terjadi mungkin karena ASC mempunyai kelebihan untuk berdeferensiasi menuju jalur epithelial berlapis dan berekspresi seperti CK 19.

Ekspresi sel terhadap p63 terbanyak pada kelompok tanpa sel punca, disini menunjukkan peran p63 untuk mengatur diferensiasi dan untuk mempertahankan struktur normal pada epitel bertingkat sangat berperan pada penyembuhan defek uretra tanpa sel punca. Dapat disimpulkan bahwa sel punca dapat mempertahankan struktur epitel bertingkat pada penyembuhan defek uretra.

CTGF menjadi mediator *down-stream* dari aksi TGF- $\beta$  pada proses perbaikan jaringan, bila berlebihan merupakan mekanisme potensial untuk terbentuknya fibrosis dan terbentuknya jaringan parut. Pada penelitian ini terbukti scaffold dengan sel punca ekspresi sel terhadap CTGF dan TGF $\beta$  terendah. Jadi kemungkinan kecil untuk terbentuknya jaringan parut. Serta proses penyembuhan pada uretra dengan scaffold dan sel punca lebih cepat, walaupun ketebalan kolagen pada kelompok scaffold dengan sel punca tidak setebal kelompok tanpa sel punca.

## SUMMARY

Urethroplasty is a repair of an injury or defect within the walls of the urethra due to several cause like congenital anomalies, chronic infection, trauma or stricture. If the urethral defect is small, the defect can be repaired primarily. On a substantial sized defect, as in failed hypospadias reconstruction or defects in urethral stricture, it might be difficult to reconstruct the urethra. Common tissue that can be used to adjust the urethral loss are preputial tissue, paraurethral skin, scrotal skin or Dartos fascia. Graft is also an option to help the urethral tissue continuation, and the grafts can be taken from bladder mucosa, ileal mucosa and buccal mucosa, which is the most commonly used graft nowadays. The previously mentioned graft still have several downsides such as painful mastication (14.3%), persistent oral numbness (40%), difficulty in mastication movement (32%) and temporo mandibular joint contracture (23%). (Frank, et al.,2011, Bhargava, et al., 2004).

Nevertheless, the ideal graft are continuously searched to reconstruct the urethra uneventfully, one of the possible option is using freeze dried amniotic membrane as a graft to help urethral defect closure. Freeze dried amniotic membrane is already widely used to help burn wound healing, vestibuloplasty, and as a duramater replacement on neurosurgery cases. Freeze dried amniotic membrane has a superior unique characteristic which is the ability to reepithelialize, not inducing any immunology response, no- cicatrix forming and contains huge amount of mesenchymal stem cells.

The objective of this research is to be able to find the graft that can be used to help urethral defect closure. To be able to do this, we use tubule-formed-freeze dried amniotic membrane with stem cells application, and sutured in New Zealand rabbits with 1-cm urethral defect model.

This research is a true experimental with posttest only control group design. The experimental unit consists of 3 groups, 8 rabbits in each group. Group I acted as the control group where the urethra defect is sutured primarily, Group II is the group which had the 1 cm urethral defect reconstructed using scaffold without stem cells and in Group III is scaffold and stem cells application are used to close the defect. In all group urethral stents are used. By day 28 all urethra was observed clinically and microscopically, and we analyze *Fibroblast growth factor* (FGF), *Transforming Growth Factor Beta* (TGF $\beta$ ), *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF), p63, Ck19 expression and collagen thickness

After implantation, rabbits are kept and collar was applied to prevent stent from getting bitten or falling off. In the control group the wound healed. From the Group II, almost all urethra healed with fistula formation, only one rabbit healed without fistula. Group III rabbits showed healing with pinpoint fistula in two rabbits but the scaffold has healed thoroughly, and cannot be differentiated from the native urethra.

We did Fisher's exact test ( $p < 0.05$ ) with 95% Confidence Interval (CI) so significant results are seen in the 3 sample groups and the urethral integration post reconstruction. This has proven significant clinical importance of scaffold with stem cell implantation in urethral integration compared to those with scaffolds only, and therefore this method can be used as an option to be used as urethral

graft in the future.

FGF is proven to be beneficial in wound healing, induce collagen and urethral cells forming. CK 19 are not considered to be useful in keratin filaments growth. This might be caused by the stem cell ability to differentiate to different epithelial pathways. P63 expression is found the most in the non stem cell group, which shows the role of p63 as a differentiation regulator and to provide normal urethral epithelial layers. Consequently, it can be seen that stem cells can maintain the epithelial structure in urethral defect healing.

CTGF is *adown-stream* mediator of TGF- $\beta$  in tissue repair process, and in excessive amount affects fibrosis and scar forming. In this research scaffold and stem cell combo showed lowest effect in CTGF and TGF- $\beta$  expression, so the possibility of scar formation is low. The other benefit of scaffold and stem cell combination is that the healing process is faster although the collagen thickness is less thick than those only repaired with scaffold.