

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Atrofi vagina merupakan salah satu komponen dari *Genitourinary Syndrome of Menopause*. Kondisi ini terjadi akibat menurunnya kadar estrogen pada masa menopause.¹ Data epidemiologi yang diperoleh dari beberapa negara, diperkirakan hingga 50% wanita paska menopause mengalami gejala atrofi vagina.² Usia harapan hidup semakin meningkat hingga lebih dari 80 tahun, sehingga wanita akan menjalani sepertiga dari kehidupannya pada masa setelah menopause.³ Perjalanan atrofi vagina bersifat kronik progresif sehingga gejalanya akan memburuk seiring berjalannya waktu.⁴ Berdasarkan kedua hal tersebut, wanita yang mengalami atrofi vagina paska menopause apabila tidak mendapatkan terapi yang tepat dan adekuat maka akan memiliki dampak negatif yang secara signifikan berpengaruh pada kualitas hidup dan fungsi seksual, baik pada penderita maupun pasangannya.^{3,4} Namun sayangnya, hanya sekitar 25% wanita dengan gejala atrofi vagina yang datang mencari pertolongan medis. Hal ini disebabkan adanya rasa malu dan anggapan bahwa menopause merupakan suatu proses alami bagian dari kehidupan.^{4,5}

Diagnosis atrofi vagina ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik.³ Kekeringan pada vagina merupakan gejala yang paling sering dilaporkan. Gejala lainnya yakni dispareunia, gatal, rasa terbakar, nyeri, dan infeksi vagina yang berulang.¹ Pada pemeriksaan fisik vagina akan tampak adanya petekie, kerapuhan dinding vagina, penurunan elastisitas dan hilangnya rugasi. Pemeriksaan penunjang yang mudah dilakukan yakni pemeriksaan pH vagina.³ Pemeriksaan histopatologi dapat dipertimbangkan jika manifestasi klinis tidak khas; tidak membaik setelah pemberian terapi; atau untuk kepentingan penelitian.⁶ Penggunaan parameter penilaian umumnya hanya digunakan pada uji klinik.^{6,7}

Vaginal Health Index (VHI) merupakan parameter yang umum digunakan untuk menilai kesehatan vagina. Komponen yang dinilai pada VHI yang meliputi elastisitas vagina, volume cairan sekresi dan konsistensi, pH vagina, epitel mukosa vagina serta kelembapan vagina. Rentang total skor VHI berkisar antara 5 hingga 25, dengan batas total skor kurang dari 15 menunjukkan

adanya atrofi vagina.^{8,9} *Visual Analogue Scale* (VAS) dipakai untuk mengevaluasi gejala subjektif yang dirasakan penderita terkait atrofi vagina dengan nilai 0 sebagai yang nilai terendah dan nilai 10 menjadi nilai yang tertinggi.⁹

Tujuan utama tatalaksana atrofi vagina yakni mengupayakan agar fungsi jaringan epitel vagina kembali seperti pada kondisi sebelum menopause, mengurangi keluhan dan gejala sehingga diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup penderita terutama fungsi seksualnya.¹⁰ Pemilihan terapi didasarkan pada tingkat keparahan gejala serta kenyamanan dari penderita itu sendiri.^{7,11}

Terapi lini pertama atrofi vagina menurut *the North American Menopause Society* adalah terapi non hormonal. Terapi non hormonal meliputi pelumas dan pelembap intravaginal serta tetap secara rutin melakukan hubungan seksual. Pelumas berbahan dasar air, silikon, atau minyak dapat dioleskan ke alat kelamin bagian luar sebelum melakukan hubungan seksual.¹² Pelembap vagina memberikan efek hidrasi pada genital. Kekurangan dari pelumas dan pelembap intravaginal yakni memerlukan pengulangan yang berpengaruh pada kepatuhan pasien serta tidak mampu mengembalikan saluran urogenital seperti sebelum masa menopause, melainkan hanya bersifat sementara.¹³

Pada kasus-kasus yang tidak merespons terapi non hormonal dapat diberikan terapi hormonal. Pemberian *Hormonal Replacement Therapy* (HRT) secara sistemik efektif untuk mengurangi keluhan dan gejala terkait hipoestrogen. Pemberian estrogen sistemik direkomendasikan tidak hanya untuk wanita dengan gejala genital, tetapi juga gangguan vasomotor dan masalah yang berkaitan dengan osteoporosis.⁷ Berdasarkan tinjauan sistematis yang telah ada, menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan efektivitas terkait kemanjuran klinis terapi estrogen dibandingkan dengan plasebo.¹⁴ Sebuah survei tahun 2013 terhadap lebih dari 3000 wanita paska menopause terkait pengalaman dan persepsi tentang terapi estrogen yang diberikan melalui vagina, hasilnya didapatkan adanya ketidakpuasan yang tinggi karena aplikasinya dianggap kurang nyaman dan menimbulkan keputihan setelah pemakaian, oleh karenanya tingkat kepatuhannya dilaporkan hanya berkisar antara 52-74%.^{15,16,17} Selain itu, pemberian estrogen topikal dianggap belum memiliki profil keamanan jangka panjang yang jelas, terutama karena adanya risiko kejadian kanker yang terkait dengan kadar hormon yang tinggi. Penelitian terbaru melaporkan adanya efek

samping peningkatan risiko terjadinya trombosis, kanker payudara, dan kanker endometrium dari penggunaan estrogen topikal.¹⁸

Alternatif terapi hormonal untuk estrogen vagina adalah *dehydroepiandrosterone* (DHEA), yang penggunaannya secara intravaginal baru-baru ini disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk pengobatan GSM.¹⁹ *Dehydroepiandrosterone* merupakan hormon steroid perantara dalam biosintesis androgen dan estrogen yang telah terbukti efektif dalam memperbaiki gejala atrofi vulvovaginal serta memulihkan pH vagina tanpa menyebabkan stimulasi endometrium yang berbahaya.¹² Terapi lainnya yang disetujui untuk mengatasi kekeringan vagina dan dispareunia sedang hingga berat adalah Ospemifene, suatu modulator reseptor estrogen selektif dengan efek yang bersifat agonis atau antagonis. Sebuah studi klinis efikasi dan keamanan jangka panjang dengan melibatkan 180 wanita menunjukkan perbaikan berkelanjutan mengenai gejala dan pemeriksaan klinis vagina, tanpa disertai kasus hiperplasia endometrium atau keganasan. Akan tetapi hingga saat ini masih belum ada kejelasan penuh tentang kemungkinan efek samping Ospemifene, karena telah terbukti dapat menyebabkan *hot flashes* dan peningkatan risiko tromboemboli vena.²⁰

Laser dan radiofrekuensi merupakan terapi berbasis energi yang dikembangkan untuk era baru tatalaksana GSM.^{21,22} Laser yang sering digunakan untuk terapi atrofi vagina adalah laser karbondioksida (CO₂) fraksional mikroablatif dan laser Erbium:YAG.²¹ Perangkat berbasis energi ini terutama ditujukan untuk tiga kelompok wanita dengan indikasi: (1) penderita sudah pernah diterapi dengan estrogen tetapi gejala tidak membaik, (2) penderita dengan kontraindikasi pemberian estrogen, dan (3) penderita yang menolak pemberian estrogen atau pilihan terapi lainnya tetapi menyetujui pemberian terapi perangkat berbasis energi.^{21,22}

Laser CO₂ fraksional mikroablatif untuk vagina diperkenalkan pada tahun 2014 dengan temuan histologis yang mengkonfirmasi kemanjurannya dalam mengubah serta meremajakan jaringan vulvovaginal pada pasien yang terkena GSM sedangkan efektivitas laser Erbium:YAG untuk atrofi vagina pertama kali dilaporkan pada tahun 2015 melalui teknik termal non-bedah yang menghasilkan hipertermia kolagen vagina, sehingga menginduksi *remodeling* dan sintesis serat kolagen baru. Lebih lanjut efek laser ini akan menghasilkan peningkatan kekencangan dan elastisitas jaringan vagina sehingga memperbaiki gejala atrofi vagina.^{9,10} Laser CO₂ fraksional

mikroablatif dan laser Erbium:YAG memiliki kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Laser Erbium:YAG memiliki keuntungan berupa ketidaknyamanan setelah tindakan yang lebih ringan, dan waktu penyembuhan secara keseluruhan lebih cepat dibandingkan dengan laser CO₂ fraksional mikroablatif namun risiko perdarahan pada laser CO₂ fraksional mikroablatif lebih sedikit dibandingkan dengan laser Erbium:YAG karena laser CO₂ fraksional mikroablatif mempunyai kemampuan untuk fotokoagulasi pembuluh darah dengan diameter lebih kecil dari 0,5 mm.²³ Radiofrekuensi mampu merangsang neovaskularisasi, meningkatkan lubrikasi secara alami serta meningkatkan sintesis kolagen.²³ Jenis radiofrekuensi yang digunakan sebagai terapi GSM dapat berupa radiofrekuensi non ablatif maupun fraksional mikroablatif.²⁴ Namun hingga kini penelitian yang membandingkan ketiga perangkat berbasis energi tersebut (laser CO₂ fraksional mikroablatif, laser Erbium:YAG, dan radiofrekuensi) sebagai terapi atrofi vulvovaginal/ GSM masih dalam tahap pengembangan dan belum terdapat data yang dipublikasikan.^{23,25}

Berbagai penelitian mengenai laser CO₂ fraksional mikroablatif telah dilakukan pada atrofi vagina wanita menopause, baik menopause alami maupun yang bersifat iatrogenik.¹⁷ Pada jaringan vagina, laser CO₂ fraksional mikroablatif mempunyai efek berupa *remodelling* jaringan, neovaskularisasi, serta produksi kembali mukopolisakarida oleh matriks ekstraseluler.¹⁸ Penelitian oleh Athanasiou dkk mengemukakan bahwa laser CO₂ fraksional mikroablatif juga memiliki efek menguntungkan pada lingkungan mikro vagina. Terapi ini mampu mengembalikan keseimbangan vagina kembali seperti sebelum menopause, yaitu pada kondisi estrogen yang masih cukup. Kondisi yang sedemikian rupa pada vagina dapat mengurangi terjadinya resiko infeksi dan inflamasi pada menopause.²⁶ Selain itu, kembalinya hidrasi pada vagina akan menormalkan pH vagina menjadi lebih fisiologis sehingga menciptakan lapisan pelindung yang merupakan penghalang untuk masuknya mikroba patogen. Penelitian oleh Paraiso dkk, menemukan bahwa laser CO₂ fraksional mikroablatif dibandingkan dengan terapi standar estrogen intravaginal memiliki hasil efektivitas keduanya tidak jauh berbeda dalam perbaikan gejala, dan pasien secara keseluruhan puas terhadap pemberian laser tanpa adanya efek samping yang bermakna.¹⁷

Penggunaan laser CO₂ fraksional mikroablatif pada menopause iatrogenik telah banyak diteliti pada populasi penyintas kanker payudara. Terapi ini merupakan hal yang menjanjikan mengingat pemakaian terapi hormonal dapat meningkatkan risiko kekambuhan kanker.²⁷ Dasar

teori pemberian terapi laser CO₂ fraksional mikroablatif pada menopause iatrogenik sama dengan dasar penggunaan laser pada menopause alami, yakni menginduksi terjadinya *remodelling* jaringan dan perubahan arsitektural vagina menjadi normal kembali.²⁸

Meskipun penelitian yang telah dilakukan menunjukkan kemanjuran terapeutik serta semakin maraknya klinik praktik dokter yang menyediakan layanan perangkat berbasis energi sebagai salah satu pilihan terapi GSM namun uji klinis yang tersedia saat ini untuk memvalidasi kemanjurannya masih sedikit.⁷ *The Food and Drug Administration* (FDA) sendiri pada tahun 2018 menyatakan bahwa masih belum memberikan rekomendasi perangkat berbasis energi sebagai terapi GSM.²⁹ Oleh karenanya, diperlukan lebih banyak penelitian dalam bentuk RCT dan meta analisis untuk mengevaluasi dan menganalisis efikasi dan keamanan teknologi ini terutama laser CO₂ fraksional mikroablatif dibandingkan dengan *sham laser* agar dapat menjadi bahan rekomendasi. *Sham laser* menurut definisi yakni laser yang diatur menyerupai laser pada kelompok perlakuan yang tidak mempunyai efek pada jaringan.^{22,30}

Berdasarkan uraian tersebut diatas, peneliti tertarik melakukan tinjauan sistematik dan meta analisis untuk menganalisis pengaruh terapi laser CO₂ fraksional mikroablatif dibandingkan dengan *sham laser* sebagai kontrol pada atrofi vagina wanita menopause.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas disusun rumusan masalah sebagai berikut: Bagaimana pengaruh terapi laser CO₂ fraksional mikroablatif pada atrofi vagina wanita menopause?

Rumusan masalah umum tersebut selanjutnya dibagi menjadi rumusan masalah khusus sebagai berikut:

1. Apakah ada perbedaan skor VHI antara kelompok yang mendapat terapi laser CO₂ fraksional mikroablatif dan kelompok yang mendapat terapi *sham laser* pada atrofi vagina wanita menopause?
2. Apakah ada perbedaan skor VAS antara kelompok yang mendapat terapi laser CO₂ fraksional mikroablatif dan kelompok yang mendapat terapi *sham laser* pada atrofi vagina wanita menopause?

3. Apakah ada perbedaan kejadian efek samping kelompok yang mendapat terapi laser CO₂ fraksional mikroablatif dan kelompok yang mendapat terapi *sham laser* pada atrofi vagina wanita menopause?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan dari tinjauan sistematis dan meta analisis ini adalah menganalisis pengaruh terapi laser CO₂ fraksional mikroablatif pada atrofi vagina wanita menopause.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan umum tersebut selanjutnya dibagi menjadi tujuan khusus untuk menganalisis secara kuantitatif dan kualitatif:

1. Menganalisis perbedaan skor VHI antara kelompok yang mendapat terapi laser CO₂ fraksional mikroablatif dan kelompok yang mendapat terapi *sham laser* pada atrofi vagina wanita menopause.
2. Menganalisis perbedaan skor VAS antara kelompok yang mendapat terapi laser CO₂ fraksional mikroablatif dan kelompok yang mendapat terapi *sham laser* pada atrofi vagina wanita menopause.
3. Menganalisis perbedaan kejadian efek samping kelompok yang mendapat terapi laser CO₂ fraksional mikroablatif dan kelompok yang mendapat terapi *sham laser* pada atrofi vagina wanita menopause.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan lebih lanjut mengenai pengaruh terapi laser CO₂ fraksional mikroablatif pada atrofi vagina wanita menopause serta dapat menjadi salah satu bahan pertimbangan FDA memberikan rekomendasi untuk penggunaan laser CO₂ fraksional mikroablatif pada atrofi vagina wanita menopause.

1.4.2. Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan dan pertimbangan bagi para klinisi tentang pengaruh terapi laser CO₂ fraksional mikroablatif pada atrofi vagina wanita menopause.

1.4.3. Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi untuk masyarakat tentang kegunaan terapi laser CO₂ fraksional mikroablatif pada atrofi vagina wanita menopause.

1.5. Keaslian Penelitian

Pencarian data di *PubMed-MEDLINE*, *EMBASE*, *EBSCO*, *google scholar*, *Cochrane library*, dan *ClinicalTrials.gov* sampai dengan tanggal 26 April 2023 ditemukan adanya beberapa publikasi terkait tinjauan sistematis dan meta analisis tentang pengaruh terapi laser CO₂ fraksional mikroablatif pada atrofi vagina wanita menopause, namun tidak ditemukan publikasi tinjauan sistematis dan meta analisis yang secara khusus meneliti terapi laser CO₂ fraksional mikroablatif dibandingkan dengan *sham laser* pada atrofi vagina wanita menopause dengan parameter VHI, VAS dan kejadian efek samping yang diperoleh dari jurnal penelitian RCT. Beberapa penelitian terkait tinjauan sistematis mengenai terapi laser CO₂ fraksional mikroablatif pada atrofi vagina wanita menopause adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Keaslian penelitian

No.	Nama peneliti, Judul Penelitian, Jurnal, Tahun Penelitian	Metode Penelitian	Jumlah Sampel	Parameter Penelitian	Hasil	Perbedaan dengan Penelitian yang akan Dilakukan
1.	Eleni Pitsouni, Themos Grigoriadis, Matthew E Falagas, Stefano Salvatore, Stavros Athanasiou, <i>Laser Therapy for The Genitourinary Syndrome of Menopause. A Systematic Review and Meta-Analysis, Maturitas</i> , 2017. ³¹	Tinjauan sistematis dan meta-analisis (10 penelitian prospektif dengan laser fraksional CO ₂ mikroablatif, 4 penelitian prospektif dengan laser Er:YAG)	542 wanita	a. Gejala GSM dengan atau tanpa inkonti-nensia urin b. Skor <i>Female Sexual Function Index</i> (FSFI) c. Skor VAS d. Skor VHI e. Skor <i>Vaginal Maturation Value</i> (VMV) f. Skor <i>King's Health Question-naire</i> (KHQ) g. Skor <i>Patients Global Impression of Improve-ment</i> (PGI-I)	Semua gejala GSM menurun secara signifikan dan konsisten dalam semua publikasi yang tersedia. Terapi laser untuk wanita paska menopause dengan GSM tampak menjanjikan, dapat mengurangi keparahan gejala, meningkatkan kualitas hidup dan mengembalikan mukosa vagina seperti sebelum menopause	a. Jumlah sampel (224 wanita) b. Kriteria inklusi menggunakan jurnal penelitian RCT c. Variabel penelitian terfokus pada laser CO ₂ fraksional mikroablatif yang dibandingkan dengan kelompok <i>sham laser</i>
2.	Stavros Athanasiou, Eleni Pitsouni, Athanasios Douskos, Stefano Salvatore, Dimitrios Loutradis, Themos Grigoriadis, <i>Intravaginal Energy-Based Devices and Sexual Health of Female Cancer Survivors: A Systematic Review</i>	Tinjauan sistematis dan meta-analisis (8 penelitian observasional, variabel penelitian perangkat berbasis energi berupa radiofrekuensi dan laser intravaginal (laser CO ₂ fraksional mikroablatif; laser Er:YAG)), penyintas kanker	274 wanita	a. Skor FSFI b. Skor <i>Female Sexual Distress Scale-Revised</i> (FSDS-R) c. Skor <i>International Consultation on Inconti-nence modular Question-naire-Urinary Inconti-nence</i> (ICIQ-UI) d. Gejala GSM e. Skor VHI a. Evaluasi sitokin mikrobiom	Terapi laser intravaginal memiliki efek positif. Namun tidak ada data mengenai penelitian menggunakan radiofrekuensi Penelitian lebih lanjut dengan RCT diperlukan untuk evaluasi lebih lanjut.	a. Jumlah sampel (224 wanita) b. Kriteria inklusi menggunakan jurnal penelitian RCT c. Variabel penelitian terfokus pada laser CO ₂ fraksional mikroablatif yang dibandingkan dengan kelompok <i>sham laser</i>

	<i>and Meta-Analysis, Lasers in Medical Science</i> , 2019. ³²	(kanker payudara dan/atau kanker ginekologi) dimasukkan sebagai kriteria inklusi				
3.	Fiona Li, Vanessa Picard-Fortin, Sarah Maheux-Lacroix, Rebecca Deans, Erin Nesbitt-Hawes, Lalla McCormack, Jason Abbott, <i>The Efficacy of Vaginal Laser and Other Energy-based Treatments on Genital Symptoms in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis</i> , <i>Journal of Minimally Invasive Gynecology</i> , 2020. ³³	Tinjauan sistematis dan meta-analisis (3 RCT, 16 penelitian prospektif, 7 penelitian retrospektif). variabel penelitian berupa laser CO ₂ , laser Erbium, radiofrekuensi mikroablatif, hormonal topikal dan pelumas	2.678 wanita	a. Skor VAS b. Skor FSFI c. Skor VHI f. Skor VMV	Tiga RCT yang membandingkan perangkat berbasis energi dengan terapi hormonal topikal didapatkan tidak perbedaan klinis. Tidak ada perbedaan bermakna dalam skor FSFI antara perangkat berbasis energi dengan terapi hormonal topikal dan pelumas.	a. Jumlah sampel (224 wanita) b. Kriteria inklusi menggunakan jurnal penelitian RCT c. Variabel penelitian terfokus pada laser CO ₂ fraksional mikroablatif yang dibandingkan dengan kelompok <i>sham laser</i>
4.	Bohan Li, Hua Duan, Yanan Chang, Sha Wang,	<i>Network Analysis</i> (29 RCT dengan 5 variabel penelitian	8.311 wanita	a. Skor VAS b. pH vagina c. Skor VHI	Terapi laser memiliki efek yang sangat baik pada kekeringan vagina, dispareunia, inkontinensia urin,	a. Jumlah sampel (224 wanita) b. Kriteria inklusi menggunakan jurnal penelitian RCT

	<i>Efficacy and Safety of Current Therapies for Genitourinary Syndrome of Menopause: A Bayesian Network Analysis of 29 Randomized Trials and 8311 Patients, Pharmacological Research, 2020.</i> ³⁴	laser, estrogen intravaginal, ospemifene, DHEA, pelembap dan pelumas		d. Skor FSFI e. Proporsi sel parabasal	proporsi sel parabasal, pH dan VHI. Estrogen intravaginal juga memiliki efek signifikan pada aspek tersebut meskipun efeknya lebih rendah daripada terapi laser. Ospemifene lebih unggul daripada terapi laser dan estrogen intravaginal dalam memperbaiki fungsi seksual, namun, terapi ini memiliki risiko tinggi untuk mengalami efek samping dan hiperplasia endometrium. Pelembap dan pelumas efektif untuk dispareunia, proporsi sel parabasal dan pH vagina.	c. Variabel penelitian terfokus pada laser CO ₂ fraksional mikroablatif yang dibandingkan dengan kelompok <i>sham laser</i>
5.	Yasser Khamis, Ahmed Mohamed Abdelhakim, Kareem Labib, Bassem Aly Islam, Salma Ashraf Nassar, Ahmed Osama Abdel Motaal, Doaa M. Saleh, Hossam Abdou, Ahmed M. Abbas, Eman M. Mojahed, <i>Vaginal CO2 Laser Therapy versus Sham for Genitourinary Syndrome of Menopause Management: A</i>	Tinjauan sistematik dan meta analisis (3 RCT dengan variabel laser CO ₂ dibandingkan dengan <i>sham laser</i>)	164 wanita	a. Skor <i>Vaginal Assessment Scale</i> b. Skor FSFI c. Skor <i>Urogenital Distress Inventory</i> (UDI)-6	Pemberian terapi laser CO ₂ signifikan dalam peningkatan skor FSFI dan signifikan dalam penurunan skor <i>Vaginal Assessment Scale</i> dan UDI-6 jika dibandingkan dengan kelompok <i>sham laser</i> .	a. Jumlah sampel (224 wanita) b. Parameter penelitian dengan skor VHI dan VAS

*Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, The Journal of The North American Menopause Society, 2021.*³⁵

6.	Tassahil Messas, Achraf Messas, George Kroumpouzo <i>Carbon Dioxide Laser Vulvovaginal Rejuvenation: A Systematic Review, Cosmetics, 2021.</i> ³⁶	Tinjauan sistematis dan meta-analisis (40 penelitian yang terdiri 5 RCT, 26 kohort prospektif, 8 penelitian retrospektif, 1 penelitian kasus serial), variabel penelitian berupa laser CO ₂ fraksional mikroablatif, estrogen intravaginal, dan pelembap intravaginal.	3.466 wanita	a. Skor VAS b. Skor <i>Verbal Rating Scale</i> (VRS) c. Skor <i>Day-by-Day Impact of Vaginal Aging</i> (DIVA) d. Skor VHI e. Skor FSFI f. Skor <i>Quality of Life</i> (QoL)	Terapi laser CO ₂ untuk GSM menunjukkan efikasi dan keamanan yang baik. Kepuasan pasien sangat baik.	a. Jumlah sampel (224 wanita) b. Kriteria inklusi menggunakan jurnal penelitian RCT c. Variabel penelitian terfokus pada laser CO ₂ fraksional mikroablatif yang dibandingkan dengan kelompok <i>sham laser</i>
7.	Meichen Liu, Fengyong Li, Yu Zhou, Yujiao Cao, Senkai Li, Qiang Li, <i>Efficacy of</i>	Meta analisis (12 penelitian prospektif), variabel penelitian berupa laser CO ₂	459 wanita	a. Skor VHI b. Skor VAS c. Skor FSFI d. Skor <i>QoL by Short Form</i> (SF)-12	Pemberian terapi laser CO ₂ signifikan dalam peningkatan skor VHI, FSFI dan QoL dibandingkan dengan <i>baseline</i> pada bulan ke 1, 3, 6 dan 12 serta signifikan dalam penurunan	a. Jumlah sampel (224 wanita) b. Kriteria inklusi menggunakan jurnal penelitian RCT c. Variabel penelitian berupa laser CO ₂ fraksional mikroablatif yang

	<i>CO2 Laser Treatment in Postmenopausal Women with Vulvovaginal Atrophy: A Meta Analysis, International Journal of Gynecology Obstetrics, 2022.</i> ³⁷	fraksional mikroablatif.			skor VAS dibandingkan dengan <i>baseline</i> pada bulan ke 1, 3, 6 dan 12.	dibandingkan dengan kelompok <i>sham laser</i> d. Disertai tinjauan sistematis
8.	Maurizio Filippini, Irene Porcari, Alessandro F. Ruffolo, Arianna Casiraghi, Miriam Farinelli, Stefano Uccella, Massimo Franchi, Massimo Candiani, Stefano Salvatore, <i>CO2-Laser Therapy and Genitourinary Syndrome of Menopause: A Systematic Review and Meta-Analysis, The Journal of Sexual Medicine, 2022.</i> ³⁸	Tinjauan sistematis dan meta analisis (25 penelitian yang terdiri 5 RCT, 2 penelitian retrospektif, 17 penelitian prospektif observasional, 1 penelitian prospektif kasus kontrol), variabel penelitian berupa laser CO ₂ fraksional mikroablatif, <i>sham laser</i> dan estrogen intravaginal	1.152 wanita	a. Skor VAS b. Skor FSFI c. Skor QoL by SF-12 d. Skor <i>Inconti-nence Modular Questionnaire-Vaginal Symptoms</i> (ICIQ-VS) e. Skor VHI f. Skor VMV	Pada semua jurnal yang diteliti terdapat penurunan yang signifikan pada gejala VVA. Skor FSFI, VHI dan VMV mengalami peningkatan secara signifikan, Aplikasi laser CO ₂ menunjukkan profil keamanan yang baik dan tidak ada efek samping bermakna.	a. Jumlah sampel (224 wanita) b. Kriteria inklusi menggunakan jurnal penelitian RCT d. Variabel penelitian terfokus pada laser CO ₂ fraksional mikroablatif yang dibandingkan dengan kelompok <i>sham laser</i>

9.	Yeu-Chai Jang, Chi Yan Leung, Hsi-Lan Huang, <i>Comparison of Severity of Genitourinary Syndrome of Menopause Symptoms After Carbon Dioxide Laser vs Vaginal Estrogen Therapy: A Systematic Review and Meta- Analysis, JAMA Network, 2022.</i> ³⁹	Tinjauan sistematis dan meta analisis menggunakan 6 RCT, variabel penelitian berupa laser CO ₂ fraksional mikroablatif dan estrogen topikal intravaginal.	270 wanita	a. Skor VAS b. Skor VHI c. Skor <i>Vaginal Maturation Index</i> (VMI) d. Skor FSFI e. Skor <i>Sexual Quotient– Female</i> (SQ-F)	Tidak ada perbedaan secara signifikan pada laser CO ₂ fraksional mikroablatif dibandingkan estrogen intravaginal untuk kesemua parameter.	a. Jumlah sampel (224 wanita b. Kriteria inklusi menggunakan jurnal penelitian RCT c. Variabel penelitian terfokus pada laser CO ₂ fraksional mikroablatif yang dibandingkan dengan kelompok <i>sham laser</i>
----	---	--	---------------	--	---	---

Berdasarkan tabel keaslian penelitian diatas terdapat perbedaan yang akan dilakukan dengan sembilan penelitian sebelumnya. Perbedaan tersebut meliputi jumlah sampel, kriteria jurnal yang diikutsertakan, parameter penilaian, variabel penelitian dan adanya tinjauan sistematis pada penelitian ini

Pada penelitian Eleni, dkk memakai metode penelitian berupa tinjauan sistematis dan meta analisis dengan menggunakan 14 jurnal yang terdiri dari 10 jurnal penelitian prospektif dengan laser CO₂ fraksional mikroablatif dan 4 jurnal penelitian prospektif dengan laser Erbium:YAG; total jumlah sampel 542 wanita; serta parameter yang diukur meliputi gejala GSM dengan atau tanpa inkontinensia urin, skor FSFI, VAS, VHI, VMV, KHQ dan PGI-I.³¹ Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan meliputi jumlah sampel sebanyak 224 wanita, hanya menggunakan jurnal penelitian RCT serta variabel penelitian berupa laser CO₂ fraksional mikroablatif yang dibandingkan dengan *sham laser*.

Pada penelitian Stavros, dkk memakai metode penelitian berupa tinjauan sistematis dan meta analisis dengan menggunakan 8 jurnal penelitian observasional dengan variabel penelitian perangkat berbasis energi berupa laser intravaginal (laser CO₂ fraksional mikroablatif, laser Erbium:YAG) dan radiofrekuensi; jumlah sampel 274 wanita; penyintas kanker (kanker payudara dan/atau kanker ginekologi) dimasukan sebagai kriteria inklusi; serta parameter yang diukur meliputi skor FSFI, FSDS-R, ICIQ-UI, gejala GSM, VHI, dan evaluasi sitokin mikrobiom.³² Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan meliputi jumlah sampel sebanyak 224 wanita, hanya menggunakan jurnal penelitian RCT, penyintas kanker merupakan kriteria eksklusi, serta variabel penelitian berupa laser CO₂ fraksional mikroablatif yang dibandingkan dengan *sham laser*.

Pada penelitian Fiona, dkk memakai metode penelitian berupa tinjauan sistematis dan meta analisis dengan menggunakan 3 jurnal RCT, 16 jurnal penelitian prospektif, 7 jurnal penelitian retrospektif; jumlah sampel 2.678 wanita; variabel penelitian berupa laser CO₂, laser Erbium, radiofrekuensi mikroablatif, hormonal topikal dan pelumas; dan parameter yang dikur meliputi sskor VAS, FSFI, VHI dan VMV.³³ Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan meliputi jumlah sampel sebanyak 224 wanita; hanya menggunakan jurnal penelitian RCT; serta variabel penelitian berupa laser CO₂ fraksional mikroablatif yang dibandingkan dengan *sham laser*.

Pada penelitian Bohan, dkk memakai metode penelitian berupa *network analysis* dengan menggunakan 29 jurnal RCT; jumlah sampel 8.311 wanita, menggunakan *network analysis*; variabel penelitian berupa laser, estrogen intravaginal, ospemifene, DHEA, pelembap dan pelumas; serta parameter yang diukur berupa skor VAS, VHI, FSFI, pH vagina dan proporsi sel parabasal.³⁴ Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan meliputi jumlah sampel sebanyak 224 wanita; hanya menggunakan jurnal penelitian RCT; serta variabel penelitian berupa laser CO₂ fraksional mikroablatif yang dibandingkan dengan *sham laser*.

Pada penelitian Yasser, dkk memakai metode penelitian berupa tinjauan sistematis dan meta analisis dengan menggunakan 3 jurnal RCT; jumlah sampel 164 wanita; variabel penelitian berupa laser CO₂ fraksional mikroablatif dan *sham laser*; serta parameter yang diukur berupa skor *Vaginal Assessment Scale*, FSFI dan UDI-6.³⁵ Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan meliputi jumlah sampel sebanyak 224 wanita; serta menggunakan parameter skor VHI dan VAS.

Pada penelitian Tassahil, dkk memakai metode penelitian berupa tinjauan sistematis dan meta analisis dengan menggunakan 40 jurnal penelitian yang terdiri 5 jurnal RCT, 26 jurnal kohort prospektif, 8 jurnal penelitian retrospektif dan 1 jurnal penelitian kasus serial; jumlah sampel 3.466 wanita; penyintas kanker payudara dimasukan sebagai kriteria inklusi; variabel penelitian berupa laser CO₂ fraksional mikroablatif, estrogen intavaginal, dan pelembap intravaginal; serta parameter yang diukur berupa skor VAS, VRS, DIVA, VHI, FSFI dan QoL.³⁶ Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan meliputi jumlah sampel sebanyak 224 wanita; hanya menggunakan jurnal penelitian RCT; serta variabel penelitian berupa laser CO₂ fraksional mikroablatif yang dibandingkan dengan *sham laser*.

Pada penelitian Meichen, dkk memakai metode penelitian berupa meta analisis dengan menggunakan 12 penelitian prospektif; jumlah sampel 459 wanita; variabel penelitian laser CO₂ fraksional mikroablatif; serta parameter yang diukur berupa skor VHI, VAS, FSFI, dan QoL by SF-12.³⁷ Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan meliputi jumlah sampel sebanyak 224 wanita; hanya menggunakan jurnal penelitian RCT; serta variabel penelitian berupa laser CO₂ fraksional mikroablatif yang dibandingkan dengan *sham laser* serta terdapat tinjauan sistematis.

Pada penelitian Maurizio, dkk memakai metode penelitian berupa tinjauan sistematis dan meta analisis dengan menggunakan 25 jurnal penelitian yang terdiri 5 jurnal RCT, 2 jurnal

penelitian retrospektif, 17 jurnal penelitian prospektif observasional dan 1 jurnal penelitian prospektif kasus kontrol; jumlah sampel 1.152 wanita, variabel penelitian berupa laser CO₂ fraksional mikroablatif, *sham laser* dan estrogen intravaginal; serta parameter yang diukur meliputi skor VAS, FSFI, QoL by SF-12, ICIQ-VS, VHI dan VMV.³⁸ Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan meliputi jumlah sampel sebanyak 224 wanita; hanya menggunakan jurnal penelitian RCT; serta variabel penelitian berupa laser CO₂ fraksional mikroablatif yang dibandingkan dengan *sham laser*.

Pada penelitian Jang, dkk memakai metode penelitian berupa tinjauan sistematis dan meta analisis dengan menggunakan 6 jurnal RCT; jumlah sampel 270 wanita, variabel penelitian berupa laser CO₂ fraksional mikroablatif dan estrogen topikal intravaginal; serta parameter yang diukur meliputi skor VAS, VHI, VMI, FSFI dan SQ-F.³⁹ Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan meliputi jumlah sampel sebanyak 224 wanita; hanya menggunakan jurnal penelitian RCT; serta variabel penelitian berupa laser CO₂ fraksional mikroablatif yang dibandingkan dengan *sham laser*.