

**EFEKTIFITAS KOMBINASI DUTASTERIDE DAN TEH
HIJAU DALAM MENURUNKAN EKSPRESI β FGF PADA
BPH PASCA TURP**

The Efficacy of Dutasteride and Green Tea in reducing expression β FGF on
BPH Post TURP



**Tesis
Untuk memenuhi persyaratan
mencapai derajat Sarjana S-2**

Magister Ilmu Biomedik

**ARGAPUTRA PRADANA
22010111400005**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2015**

PERNYATAAN

Saya bertandatangan di bawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong Plagiarism sebagaimana yang dimaksud dalam Permendiknas No. 17 Tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penelitian maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka

Semarang, Agustus 2015

Argaputra Pradana

RIWAYAT HIDUP

A. IDENTITAS

Nama : dr. Argaputra Pradana
NIM Magister Biomedik : 22010111400005
Tempat/Tanggal lahir : Semarang, 09 November 1984
Agama : ISLAM
Jenis Kelamin : Laki-laki

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. SDN Karangrejo II, Semarang : Lulus tahun 1996
2. SLTP Negeri 11, Semarang : Lulus tahun 1999
3. SMU Negeri 5, Semarang : Lulus tahun 2002
4. FK Universitas Diponegoro, Semarang : Lulus tahun 2009
5. PPDS I Bedah FK UNDIP, Semarang
6. Magister Ilmu Biomedik Pascasarjana UNDIP, Semarang

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan karya ilmiah akhir dengan judul:

EFEKTIVITAS KOMBINASI DUTASTERIDE DAN TEH HIJAU DALAM MENURUNKAN EKSPRESI β FGF PADA BPH PASCA TURP

Penelitian ini diajukan salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat sarjana S2 Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana. Saya berharap penelitian ini dapat memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu bedah terutama bedah urologi dan ilmu biomedik.

Dalam kesempatan baik ini, saya menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof.Dr.dr.Ign.Riwanto, SpB-KBD, selaku pembimbing I yang telah memberikan semua bimbingan, sumbangan pikiran, waktu, tenaga, dan perhatian dalam penyusunan tesis ini.
2. dr.Eriawan Agung Nugroho, SpU, selaku pembimbing II dan guru yang telah memberikan semua bimbingan, sumbangan pikiran, waktu, tenaga, dan perhatian sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
3. Prof.Dr. Yos Johan Utama, S.H, M.H, Rektor Universitas Diponegoro Semarang.

4. Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, Mkes, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
5. Dr. Achmad Zulfa Juniarto, M.si.Med, Sp.And, PhD Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
6. Prof. Dr. dr. Suprihati, MSc, SpTHT-KL(K), Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr.Kariadi Semarang.
7. dr. Sahal Fatah, SpB, SpBTKV, selaku guru, Ketua Bagian SMF Bedah Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, yang telah memberikan kesempatan, waktu, tenaga, perhatian dan bimbingan sehinggasya dapat menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedahdan menyelesaikan karya ilmiah akhir ini.
8. dr. Benny Issakh SpB(K)Onk, selaku guru, Ketua Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, yang telah memberikan kesempatan, waktu, tenaga, perhatian dan bimbingan sehinggasya dapat menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedahdan menyelesaikan karya ilmiah akhir ini.
9. Guru-guru, staf pengajar Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
10. Guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan pengetahuan, bimbingan, dan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister.

11. Tim penguji dan nara sumber yang telah dengan sabar dan berkenan memberi masukan, arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
12. Semua rekan sejawat residen, karyawan dan karyawan Program Studi Magister Ilmu Biomedik UNDIP, karyawan dan karyawan Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran UNDIP, serta semua yang telah membantu saya dalam penyusunan karya ilmiah akhir ini.
13. Orang tua saya, Mulyadi. dan Hendrati Prasetyosiwi, istri saya Erma Nihlatul Mufidah, dan anak saya Muhammad Athar Al Faruq atas kesabarannya dan dukungan material serta moral dalam menyelesaikan tesis ini.

Saya menyadari bahwa karya ilmiah akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran saya harapkan demi perbaikannya. Akhir kata saya mohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan yang terjadi selama menyelesaikan penelitian ini.

Semarang, September 2015

Argaputra Pradana

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
ABSTRAK.....	xiii

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	6
1.3. Orisinalitas	8
1.4. Tujuan Penelitian	9
1.5. Manfaat Penelitian	10

BAB 2. TINJAUAN KEPUSTAKAAN

2.1. Epidemiologi	11
2.2. Struktur Prostat.....	12
2.3. Vaskularisasi	16
2.4. Angiogenesis	18
2.5. Faktor Pengatur Angiogenesis	20

2.6. Vasculogenesis	21
2.7. Reseptor Faktor Angiogenik	24
2.8. Patofisiologi Angiogenesis.....	27
2.9. Fibroblast Growth Factor β	30
2.10. Terapi Angiogenesis.....	33
2.11.1 Teh Hijau.....	33
2.11.1.1 Sejarah.....	33
2.11.1.2 Komposisi dan struktur kimia.....	34
2.11.1.3 Bioavailabilitas polifenol teh hijau.....	39
2.11.1.4 Efek polifenol teh hijau	43
2.11.2 Farmakologi 5 α reduktase inhibitor	45
2.11.2.1 Farmakologi.....	45
2.11.2.2 Penurunan Serum DHT.....	46
2.11.2.3 Farmakokinetik dan Farmakodinamik.....	47
2.11.2.4 Peran 5- α reduktase inhibitor pada Hematuria.....	48
2.11.2.5 Peran 5- α reduktase inhibitor dalam menghambat angiogenesis	49
2.12. Macam penatalaksanaan pada pasien BPH	51

BAB 3. KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori.....	53
--------------------------	----

3.2. Kerangka Konsep.....	55
3.3. Hipotesis Penelitian.....	55
BAB 4 .METODE PENELITIAN	
4.1. Ruang Lingkup Penelitian.....	57
4.2. Jenis Dan Rancangan Penelitian	57
4.3 Populasi dan Sampel	59
4.3.1. Populasi.....	59
4.3.2. Sampel Penelitian.....	59
4.3.2.1.Kriteria Inklusi	60
4.3.2.2. Kriteria Eksklusi.....	61
4.3.2.3 Kriteria drop out.....5.....	61
4.4. Cara Pengambilan Sampel	61
4.5. Waktu dan Lokasi Penelitian	66
4.6.Variabel Penelitian	66
4.6.1.Variabel bebas.....	66
4.6.2. Variabel tergantung.....	67
4.7. Definisi operasional	67
4.8. Keterbatasan Penelitian.....	67
4.9. Uji Statistik.....	68
BAB 5. HASIL DAN BAHASAN	
5.1. Hasil Penelitian	69

5.1.1. Nilai ekspresi β FGF.....	71
5.2. Bahasan	71
 BAB 6. SIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Simpulan	75
6.2 Saran.....	77
 DAFTAR PUSTAKA	 78

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Komposisi teh hijau dan teh hitam	33
Tabel 2. Karakteristik data pada operasi TURP	68
Tabel 3. Rerata presentase ekspresi β FGF	68
Tabel 1. Signifikasi ekspresi β FGF	69

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Potongan sagital dari prostat dan urethra pars membranasea, menggambarkan hubungan prostat dengan struktur pelvis yang lain	11
Gambar 2. Dinding posterior dari urethra pria.....	13
Gambar 3. Vaskularisasi dari prostat	15
Gambar 4. a.struktur pembuluh darah normal b.pembuluh darah pada tumor, irreguler,dilatasi c dan d. normal dan pembuluh darah tumor dalam struktur yang lain.....	25
Gambar 5.Stimulasi angiogenesis pada tumor	27
Gambar 6. Proses angiogenesis yang normal dan patologis	27
Gambar7. Mekanisme stimulasi pertumbuhan, dan angiogenesis pada tumor yang meng ekspresikan bFGF.....	29
Gambar8.Mekanisme pengaturan angiogenesis oleh b FGF	30
Gambar 9. Rumus kimia teh hijau	34

The Efficacy of Combination Dutasteride and Green Tea Towards β BFGF on Benign Prostate Hyperplasia (BPH) after Transurethral Resection of Prostate (TURP)

ABSTRACT

Background *Benign Prostate Hyperplasia* (BPH) is a common disorders in aging men. Although it is a condition that is unlikely to be life threatening, it can affect quality live with distressing *Lower urinary tract symptomps* (LUTS). *Transurethral resection of prostate* (TURP) has long been the most commonly performed surgical procedure for the management of BPH, but complications during and postoperative bleeding will increase morbidity and mortality. In BPH occurs angiogenesis where one of the proangiogenic factor is bFGF. Investigators have shown that green tea and dutasteride may inhibits angiogenesis, however the mechanism it not known.

Aim. This study proves the effect of the combination of dutasteride and green tea, dutasteride, green tea, and placebo only was associated with differences in the expression of bFGF in patients with BPH were performed TURP surgery.

Method. This study "randomized control trial post test only study design" Carried out on 76 patients who were divided into 4 groups, that P1 (dutasteride + placebo, P2 (green tea with placebo), P3 (dutasteride + green tea), K (pasebo + placebo), given every 24 hours for 14 days was checked using immunohistochemical methods, ANOVA test done between groups followed by post hoc test.

Result. The combination of dutasteride and green tea is significant in reducing the expression of bFGF, was seen in mean rank control group (K) = 56,66, kelompok dutasteride group (P1) = 42.00, Green tea group (P2) = 33.34, dutasteride and green tea combination group (P3) = 22.00. Kruskal Walis results obtained $p = 0,000$. In statistical test with Mann Whitney test comparing the percentage reduction obtained bFGF levels in combination dutasteride and green tea group there is significant difference to the other groups with $p < 0,05$.

Conclusion. Combination of dutasteride and green tea every 24 hour for 14 days pre TURP surgery is reduce the expression of bFGF in BPH patients who underwent TURP surgery

Key words : bFGF, BPH, Dutasteride, Green Tea

EFEKTIFITAS KOMBINASI DUTASTERIDE DAN TEH HIJAU DALAM MENURUNKAN EKSPRESI β FGF PADA BPH PASCA TURP

ABSTRAK

Latar Belakang : *Benign Prostate Hyperplasia* (BPH) adalah gangguan umum dalam penuaan pria. Meskipun suatu kondisi yang tidak mengancam nyawa, hal itu dapat mempengaruhi kualitas hidup dengan adanya *Lower urinary tract symptoms* (LUTS). *Transurethral Resection of Prostate* (TURP) prosedur bedah yang telah lama dan paling umum dilakukan untuk pengelolaan BPH, tetapi komplikasi perdarahan selama dan pasca operasi akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Dalam BPH terjadi angiogenesis dimana salah satu faktor proangiogenic adalah bFGF. Penelitian telah menunjukkan bahwa teh hijau dan dutasteride dapat menghambat angiogenesis, namun mekanisme itu tidak diketahui.

Tujuan : Penelitian ini membuktikan perbedaan efek kombinasi dutasteride dan teh hijau dibandingkan plasebo secara tunggal terhadap ekspresi bFGF pada pasien dengan BPH yang dilakukan operasi TURP.

Metode : Penelitian "randomized control trial post test only study design". Dilakukan terhadap 76 pasien yang di bagi dalam 4 kelompok, yaitu P1(dutasteride+plasebo), P2(teh hijau dengan plasebo), P3(dutasteride+teh hijau), K(pasebo+plasebo), diberikan setiap 24 jam selama 14 hari diperiksa menggunakan metoda immunohistokimia, Uji beda Anova dilakukan antar kelompok dilanjutkan dengan uji post hoc.

Hasil : Kombinasi dutasteride dan teh hijau bermakna dalam mengurangi ekspresi bFGF, hal ini ditunjukkan dengan mean rank pada kelompok kontrol(K) = 56,66, kelompok dutasteride(P1) = 42.00, kelompok teh hijau(P2) = 33.34, kelompok kombinasi dutasteride dan teh hijau P3 = 22.00. Hasil Kruskal Wallis diperoleh $p = 0,000$. Dalam uji statistik dengan uji Mann Whitney membandingkan persentase penurunan diperoleh tingkat bFGF dalam kelompok kombinasi dutasteride dan teh hijau ada perbedaan yang signifikan dengan kelompok lain, dengan $p = <0,05$.

Simpulan : Kombinasi dutasteride dan teh hijau setiap 24 jam selama 14 hari operasi pra TURP menurunkan ekspresi bFGF pada pasien BPH yang menjalani operasi TURP.

Kata kunci : bFGF, BPH, Dutasteride, Teh hijau.