

**EFEKTIVITAS KOMBINASI DUTASTERIDE DAN TEH HIJAU TERHADAP
PERDARAHAN PADA BPH PASCA TURP : Kajian pengaruhnya Terhadap ekspresi
Hypoxia Induced factor 1 - Alpha (HIF - 1 α) & Hematokrit (Ht)**

*The Efficacy of Dutasteride and Green Tea Towards Bleeding on Benign Prostate Hyperplasia
(BPH) after Transurethral Resection of Prostate (TURP) :
Study their effect on Hypoxia Induced Factor - 1 α (HIF - 1 α) Expression & Hematocrit (Ht)*



Tesis

**Untuk memenuhi Sebagian persyaratan
Mencapai derajat Sarjana S-2**

Magister Ilmu Biomedik

ANDRY IRAWAN

NIM : 22010111400003

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2015**

TESIS

EFEKTIVITAS KOMBINASI DUTASTERIDE DAN TEH HIJAU TERHADAP PERDARAHAN PADA BPH PASCA TURP : Kajian pengaruhnya Terhadap ekspresi Hypoxia Induced factor 1 - Alpha (HIF – 1 α) & Hematokrit (Ht)

Disusun Oleh :

Andry Irawan

22010111400003

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 26 Februari 2015
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof.Dr.dr.Ign.Riwanto, SpB-KBD
NIP.195001101976031001

dr.Eriawan Agung Nugroho, SpU
NIP. 197411022008011009

Mengetahui :

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran UNDIP

Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM., MKes.
NIP. 195905271986032001

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, November 2014

Andry Irawan

RIWAYAT HIDUP

A. IDENTITAS

Nama : dr. Andry Irawan
NIM Magister Biomedik : 22010111400003
Tempat/Tanggal lahir : Palu, 15 April 1985
Agama : Kristen Protestan
Jenis Kelamin : Laki-laki

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. SDN Anjasmoro, Semarang : Lulus tahun 1996
2. SLTP Negeri 3, Semarang : Lulus tahun 1999
3. SMU Krista Mitra, Semarang : Lulus tahun 2002
4. FK Universitas Pelita Harapan, Tangerang : Lulus tahun 2008
5. PPDS I Bedah FK UNDIP, Semarang
6. Magister Ilmu Biomedik Pascasarjana UNDIP, Semarang

ARTIKEL

EFEKTIVITAS KOMBINASI DUTASTERIDE DAN TEH HIJAU TERHADAP PERDARAHAN PADA BPH PASCA TURP : Kajian pengaruhnya Terhadap ekspresi Hypoxia Induced factor 1 - Alpha (HIF – 1 α) & Hematokrit (Ht)

Disusun Oleh :

Andry Irawan

22010111400003

Menyetujui,
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof.Dr.dr.Ign.Riwanto, SpB-KBD
NIP.195001101976031001

dr.Eriawan Agung Nugroho, SpU
NIP. 197411022008011009

Mengetahui :

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran UNDIP

Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM., MKes.
NIP. 195905271986032001

DAFTAR ISI

Halaman Judul	
Lembar pengesahan.....	ii
Lembar monitoring perbaikan tesis.....	iii
Surat Pernyataan Plagiarism	iv
Riwayat hidup	v
Kata pengantar	vi
Daftar Isi.....	ix
Daftar Tabel	xiii
Daftar Gambar.....	xiv
Daftar Bagan	xv
Abstrak.....	
	xvi

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	6
1.3. Orisinalitas	7
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	17
2.5. Faktor Pengatur Angiogenesis	20
2.6. Vaskulogenesis.....	20
2.7. Reseptor Faktor Angiogenik	25
2.8. Patofisiologi Angiogenesis.....	25
2.9. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dan Hypoxia Induced Factor 1 alpha (HIF – 1 α).....	29
2.10. Terapi Angiogenesis.....	35
2.11. Terapi pada BPH	36
2.11.1. Teh Hijau	36
2.11.1.1. Sejarah	36
2.11.1.2. Komposisi dan struktur kimia	37
2.11.1.3. Bioavailabilitas polifenol teh hijau.....	42
2.11.1.4 Efek polifenol teh hijau	46
2.11.2 5 α reduktase inhibitor.....	47
2.11.2.1 Farmakologi.....	47
2.11.2.2 Penurunan Serum DHT	48
2.11.2.3 Farmakokinetik dan Farmakodinamik.....	48
2.11.2.4 Peran 5- α reduktase inhibitor pada Hematuria	50
2.11.2.5 Peran 5- α reduktase inhibitor dalam menghambat angiogenesis	50
2.11.3 Macam penatalaksanaan pada pasien BPH	52

BAB 3. KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori.....	54
3.2. Kerangka Konsep.....	56
3.3. Hipotesis Penelitian.....	56

BAB 4 .METODE PENELITIAN

4.1. Ruang Lingkup Penelitian.....	58
4.2. Jenis Dan Rancangan Penelitian	58
4.3 Populasi dan Sampel	58
4.3.1. Populasi	58
4.3.2. Sampel Penelitian.....	60
4.3.2.1.Kriteria Inklusi	60
4.3.2.2. Kriteria Eksklusi.....	60
4.3.2.3. Kriteria <i>Drop Out</i>	60
4.4. Cara Pengambilan Sampel	61
4.5. Waktu dan Lokasi Penelitian	65
4.6.Variabel Penelitian	65
4.6.1.Variabel bebas.....	65
4.6.2. Variabel tergantung.....	65
4.7. Definisi operasional	65
4.8. Uji Statistik	67

BAB 5. HASIL DAN BAHASAN

5.1. Hasil Penelitian 68

 5.1.1. Nilai ekspresi HIF – 1 α 70

 5.1.2. Kadar Hematokrit setelah perlakuan 71

5.2. Bahasan 72

BAB 6. SIMPULAN DAN SARAN

6.1 Simpulan 77

6.2 Saran..... 79

DAFTAR PUSTAKA 80

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Pro angiogenik dan obat anti angiogenik.....	23
Tabel 2. Komposisi teh hijau dan teh hitam	39
Tabel 3. Karakteristik data pada operasi TURP	70
Tabel 4. Rerata Persentase HIF-1 α (%) pada masing-masing kelompok	70
Tabel 5. Rerata Data Kadar Ht (%) pre dan post TURP pada masing-masing kelompok setelah perlakuan.....	71
Tabel 6. Rerata Δ Data Kadar Ht (%) pada masing-masing kelompok	71
Tabel 7. Signifikansi Δ Data Kadar HT (%) antar masing-masing kelompok.....	72

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Potongan sagital dari prostat dan urethra pars membranasea, menggambarkan hubungan prostat dengan struktur pelvis yang lain	13
Gambar 2. Dinding posterior dari urethra pria	15
Gambar 3. Vaskularisasi dari prostat	17
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	27
Gambar 5.Stimulasi angiogenesis pada tumor	28
Gambar 6. Proses angiogenesis yang normal dan patologis	29
Gambar 7. Stimulasi ekspresi VEGF karena hipoksia	30
Gambar 8. Pengaturan sintesis HIF – 1 alpha dan stabilitas	33
Gambar 9 Pengaturan HIF – 1 α oleh proline hydroxylation.....	34
Gambar 10 Pengaturan interaksi HGF terhadap jalur JAK/STAT3, PI3k/Akt dan MAPK.....	34
Gambar 11 VEGF memiliki berbagai macam efek yang dapat untuk target terapi antikanker.....	36
Gambar 12 Rumus kimia teh hijau.....	40

DAFTAR BAGAN

Bagan 1 Kerangka teori.....	55
Bagan 2 Kerangka konsep.....	56
Bagan 3 Skema rancangan Penelitian	59
Bagan 4 Skema Alur Penelitian	64
Bagan 5 <i>Consolidated report</i> penelitian	70

DAFTAR SINGKATAN

BPH	= <i>Benign Prostate Hyperplasia</i>
HIF – 1 α	= <i>Hypoxia Induced Factor – 1 Alpha</i>
Ht	= <i>Hematokrit</i>
Hb	= <i>Hemoglobin</i>
LUTS	= <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i>
DHT	= <i>Dehidrotestosteron</i>
TURP	= <i>Trans urethral resection of the prostate</i>
TUIP	= <i>Transurethral incision of the prostate</i>
TUNA	= <i>Transurethral needle ablation</i>
TUBD	= <i>Transurethral ballon dilatation</i>
TULIP	= <i>Transurethral laser incision of the prostate</i>
TUMT	= <i>Transurethral microwave thermotherapy</i>
ILC	= <i>Interstitial laser coagulation</i>
HIFU	= <i>High intensity focused ultrasound</i>
VEGF	= <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
EGF	= <i>Epidermal Growth Factor</i>
FGF	= <i>Fibroblast Growth Factor</i>
bFGF	= <i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>
HGF	= <i>Hepatocyt growth factor</i>
TGF	= <i>Transforming growth factor</i>
MVD	= <i>Micro Vascular Density</i>

TNF	= <i>Tumor Necrosis Factor</i>
HRE	= <i>Hipoxia response element</i>
JAK	= <i>Janus Kinase</i>
IL	= <i>Interleukin</i>
Ang	= <i>Angiopoeietin</i>
STAT	= <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
MAPK	= <i>mitogen – activated protein kinase</i>
mRNA	= <i>Messenger ribose nucleic Acid</i>
PI3K	= <i>Phospatidylinositol 3 – kinase</i>
FRAP	= <i>FKBP 12 rapamycin associated protein</i>
ERK	= <i>Exttracellular signal – regulated kinases</i>
mTOR	= <i>Mammalian target of rapamycin</i>
PHD	= <i>Proline hydroxilase</i>
OG	= <i>Oxoglutarate</i>
pVHL	= <i>von Hippel – Lindau</i>
CBP	= <i>CREB binding protein</i>
COMT	= <i>Catechol-O-methyl transferase</i>
UGT	= <i>UDP-glucuronosyltransferases</i>
SULT	= <i>Phenolsulfotransferases</i>
AAPH	= <i>2,2'- azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride</i>
CYP	= <i>Cytochrome P450</i>
NOS	= <i>Nitric oxide synthase</i>
cGMP	= <i>Cyclic guanine monophosphate</i>

TF	= <i>Theaflavins</i>
TR	= <i>Thearubigins</i>
PFTH	= <i>Polifenol teh hijau</i>
EC	= <i>Epicatechin</i>
ECG	= <i>Epicatechin gallate</i>
GC	= <i>Gallo catechins</i>
EGCG	= <i>Epigallocatechin gallate</i>
PF	= <i>Polifenol</i>
USG	= <i>Ultrasonografi</i>
RCC	= <i>Renal cell carcinoma</i>
FDA	= <i>Food and drug administration</i>
IPSS	= <i>Index prostate symptoms score</i>

EFEKTIVITAS KOMBINASI DUTASTERIDE DAN TEH HIJAU TERHADAP PERDARAHAN PADA BPH PASCA TURP : Kajian pengaruhnya Terhadap ekspresi Hypoxia Induced factor 1 - Alpha (HIF – 1 α) & Hematokrit (Ht)

ABSTRAK

Latar belakang *Benign Prostate Hyperplasia (BPH)* sering ditemukan pada pria usia lanjut. Gejala klinis *LUTS* yang muncul akibat *BPH*. TURP merupakan salah satu standar operasi pada penderita *BPH* namun komplikasi durante maupun post operasi adalah perdarahan akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. *HIF – 1 α* (*Hypoxia Induced Factor 1 Alpha*) salah satu faktor pencetus angiogenesis pada *BPH*. Saat ini penelitian obat anti angiogenik banyak dilakukan baik farmako terapi maupun herbal, diantaranya adalah dutasteride dan teh hijau. Namun penggunaan kombinasi kedua obat tersebut belum diketahui efek sinergismenya terhadap anti - angiogenesis.

Tujuan penelitian Penelitian ini untuk membuktikan perbedaan dari kombinasi dutasteride dan teh hijau, dutasteride, teh hijau, placebo secara tunggal yang dikaitkan dengan perbedaan kadar Hematokrit dan ekspresi *HIF - 1 α* pada penderita *BPH* yang dilakukan operasi *TURP*

Metode Studi eksperimental dengan rancangan “*Randomized controled trial*”. Dilakukan dengan cara membandingkan perubahan angiogenesis antara kelompok penderita *BPH* yang menjalani operasi *TURP* dengan menilai ekspresi *HIF 1 α* dan Δ *Ht* (*Hematocrit*) setelah pemberian dutasteride, teh hijau dengan kombinasi dutasteride dan teh hijau selama paling sedikit 14 hari.

Hasil: Kombinasi dutasteride dan teh hijau tidak signifikan dalam menurunkan ekspresi *HIF – 1 α* . Rerata kelompok P1 ($59,32 \pm 14,69$); kelompok P2 ($59,11 \pm 20,73$); kelompok P3 ($64,21 \pm 14,95$); kelompok K ($58,16 \pm 16,00$). Hasil uji *Kruskal walis* didapatkan $p = 0,491$ yang berarti perbedaan Persentase *HIF - 1 α* diantara 4 kelompok tidak signifikan. Rerata Δ *Ht* kelompok P1 ($0,61 \pm 0,204$); kelompok P2 ($0,54 \pm 0,250$); kelompok P3 ($0,41 \pm 0,275$); kelompok K ($0,41 \pm 0,275$). Pada uji statistik dengan uji *Mann Whitney* didapatkan perbandingan persentase penurunan kadar *Ht* kelompok dutasteride terhadap kelompok teh hijau saja didapatkan $p = 0,213$ berarti tidak ada perbedaan yang signifikan. Dimana perbedaan terhadap kelompok lainnya signifikan.

Kesimpulan: Pemberian kombinasi dutasteride dan teh hijau selama paling sedikit 14 hari pre operasi *TURP* tidak mengurangi ekspresi *HIF - 1 α* pada pasien *BPH* yang menjalani operasi *TURP*. Penurunan Δ *Ht* yang bermakna pada kelompok kombinasi dengan kelompok lainnya dapat dipengaruhi faktor – faktor selama operasi *TURP*.

Kata Kunci: *HIF – 1 α* , *Hematocrit*, *BPH*, Dutasteride, Teh Hijau

**The Efficacy of Dutasteride and Green Tea Towards Bleeding on
Benign Prostate Hyperplasia (BPH) after Transurethral Resection of
Prostate (TURP) :**
**Study their effect on Hypoxia Induced Factor - 1 α (HIF - 1 α) Expression
& Hematocrit (Ht)**

ABSTRACT

Background. Benign Prostate Hyperplasia (BPH) is common in elderly. LUTS are clinical symptoms that arise from BPH. TURP is one standard surgery in patients with BPH but complications during and after operation are bleeding will increase morbidity and mortality. HIF - 1 α (Hypoxia Induced Factor 1 Alpha) one trigger angiogenesis in BPH. Currently, anti-angiogenic drug research are done, both farmako and herbal therapies, such as dutasteride and green tea. However, synergism effect to anti - angiogenesis because the use of a combination of both drugs is still unknown.

Aim. This study proves differentiation of the combination of dutasteride and green tea, dutasteride, green tea, and placebo only and their association with differences in hematocrit levels and the expression of HIF - 1 α in patients with BPH were performed TURP surgery

Method. Experimental study with the draft "randomized control trial " . Comparing changes between groups angiogenesis BPH patients who underwent TURP surgery to assess the expression of HIF-1 α and Δ Ht (Hematocrit) after administration of dutasteride, green tea with combination of dutasteride and green tea for 14 days.

Result. The combination of dutasteride and green tea was not significant in reducing the expression of HIF - 1 α . Mean P1 group (59.32 ± 14.69); P2 group (59.11 ± 20.73); P3 group (64.21 ± 14.95); K group (58.16 ± 16.00). Kruskal results obtained $p = 0.491$ walis which means the difference Percentage of HIF - 1 α among the 4 groups was not significant. The mean Δ Ht P1 group (0.61 ± 0.204); P2 group (0.54 ± 0.250); P3 group (0.41 ± 0.275); group K (0.41 ± 0.275). In statistical test with Mann Whitney test comparing the percentage reduction obtained Ht levels dutasteride group against group of green tea obtained $p = 0.213$ means that there is no significant difference. Where a significant difference to the other groups.

Conclusion. The combination of dutasteride and green tea for 14 days before TURP surgery does not reduce the expression of HIF - 1 α in BPH patients who underwent TURP surgery. Δ Ht significant decline in the combination group compared with other groups and might be influenced by several factors during TURP surgery.

Key words : HIF – 1 α , Hematocrit, BPH, Dutasteride, Green Tea