

**Efektifitas Kombinasi Dutasteride dan Ekstrak Tomat
(*Solanum Lycopersicum*) untuk Menurunkan
Angiogenesis dan Perdarahan Pada BPH Pasca TURP
(Ditinjau dari Jumlah *Microvessel Density* dan Eritrosit)**

*The Efficacy of Dutasteride and Tomato Extract (*Solanum
Lycopersicum*) Combination to Reduce Angiogenesis and
Bleeding on BPH after TURP
(Study in Number of *Microvessel Density* and *Erythrocyte*)*



Tesis

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

Selly Adyta Kemara

22010116410004

**MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2018**

TESIS**Efektifitas Kombinasi Dutasteride dan Ekstrak Tomat (*Solanum Lycopersicum*) untuk Menurunkan Angiogenesis dan Perdarahan Pada BPH Pasca TURP****(Ditinjau dari Jumlah *Microvessel Density* dan Eritrosit)**

disusun oleh

Selly Adyta Kemara

22010116410004

telah dipertahankan di depan Tim Penguji

pada tanggal 27 April 2018

dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. dr. Eriawan Agung Nugroho, Sp.U

NIP : 197411022008011009

dr. Siti Amarwati, Sp.PA(K)

NIP : 195108061979032001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, Sp.B, Sp.B(K)Onk

NIP : 196308091989011001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya 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 dimaksud dalam Permendiknas No.17 Tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, April 2018

Selly Adyta Kemara

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr. Selly Adyta Kemara
NIM : 2201011641000
Tempat / Tanggal Lahir : Kotabaru, 16 Maret 1988
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN 1 Tan Malaka, Padang : lulus tahun 1999
2. SLTP Frater, Kupang : lulus tahun 2002
3. SMUN 5 Pekan Baru, Riau : lulus tahun 2005
4. FK Universitas Baiturrahmah, Padang : lulus tahun 2009
5. Pendidikan Profesi Dokter FK Baiturrahmah : lulus tahun 2011
6. Magister Ilmu Biomedik PPS UNDIP : 2016 – sekarang

C. Riwayat Pekerjaan

1. Dokter RS Ridogalih Sukabumi tahun 2013-2016
2. Dokter RSUD Syamsuddin, SH Sukabumi tahun 2014 – 2016

D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang Tua

Ayah : dr. Edy Yuswardi, M.H. Kes, Sp.B, FINACS

Ibu : Murni Efrita

2. Nama Suami : -

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan berkah-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Efektifitas Kombinasi Dutasteride dan Ekstrak Tomat (*Solanum Lycopersicum*) untuk Menurunkan Angiogenesis dan Perdarahan Pada BPH Pasca TURP (Ditinjau dari Jumlah *Microvessel Density* dan Eritrosit)”.

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat sarjana S-2 Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

Tesis ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu di bidang bedah terutama bidang bedah urologi.

Pada kesempatan yang baik ini, ingin kami menyampaikan ucapan terimakasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
2. Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes, Sp.B, Sp.B(K)Onk selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (2017 – sekarang).
3. Dr. dr. Kis Djamiatun RMD, M.Sc selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (2015 – 2017).

4. Dr. dr. Eriawan Agung Nugroho, Sp.U, guru sekaligus pembimbing I dalam penelitian ini, atas segala waktu, tenaga dan bimbingan yang diberikan sehingga tesis ini dapat diselesaikan.
5. dr. Siti Amarwati, Sp.PA(K), guru sekaligus pembimbing II dalam penelitian ini, atas segala waktu, tenaga dan bimbingan yang diberikan sehingga tesis ini dapat diselesaikan.
6. Guru-guru Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, terutama Sub. Bagian Urologi yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.
7. Guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.
8. Semua rekan mahasiswa Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, karyawan dan karyawan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro serta staf yang telah membantu kami selama dalam penelitian hingga penyusunan tesis.
9. Pimpinan dan staf Laboratorium Sentral RSUP dr. Kariadi Semarang atas bantuan dan kerjasamanya dalam melaksanakan penelitian untuk menyelesaikan tesis ini.

10. Pimpinan dan staf Laboratorium Waspada Semarang atas bantuan dan kerjasamanya dalam melaksanakan penelitian untuk menyelesaikan tesis ini.
11. Orang tua kami Bapak Edy Yuswardi dan Ibu Murni Efrita atas dukungannya dalam menyelesaikan tesis ini.

Kami menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu kami mengharapkan saran dan kritik untuk kesempurnaan tesis ini. Akhir kata, kami mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan, sengaja maupun tidak sengaja baik itu perkataan atau perbuatan yang kami lakukan selama kami menyelesaikan tesis ini.

Semarang, April 2018

Selly Adyta Kemara

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRAK	xv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.2.1 Rumusan Masalah Umum.....	6
1.2.2 Rumusan Masalah Khusus.....	6
1.3 Orisinalitas Penelitian	7
1.4 Tujuan Penelitian	8
1.4.1 Tujuan Penelitian Umum	8
1.4.2 Tujuan Penelitian Khusus	8
1.5 Manfaat Penelitian	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Insidensi & Epidemiologi	10
2.2 Anatomi & Vaskularisasi Prostat.....	11
2.3 Aspek Biomolekular BPH	14
a. Angiogenesis	14
b. <i>Microvessel Density</i>	20
c. Hubungan Angiogenesis dan MVD	21
d. Eritrosit	24
2.4 Gejala Klinis BPH.....	26

2.5	Diagnosis BPH.....	27
2.6	Tatalaksana BPH.....	30
	a. <i>Watchful Waiting</i>	30
	b. Medikamentosa.....	30
	<i>5α Reductase Inhibitor</i>	31
	Fitoterapi Tomat.....	35
	c. Terapi Intervensi.....	42

BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP & HIPOTESIS

3.1	Kerangka Teori.....	43
3.2	Kerangka Konsep.....	45
3.3	Hipotesis Penelitian.....	46
3.3.1	Hipotesis Mayor.....	46
3.3.2	Hipotesis Minor.....	46

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1	Desain Penelitian.....	47
4.2	Populasi & Subyek Penelitian.....	48
4.2.1	Populasi Penelitian.....	48
4.2.2	Subyek Penelitian.....	49
4.2.2.1	Kriteria Inklusi.....	50
4.2.2.2	Kriteria Eksklusi.....	50
4.2.2.3	Kriteria <i>Drop Out</i>	51
4.3	Variabel Penelitian.....	52
4.4	Definisi Operasional.....	53
4.5	Teknik Pengambilan Subyek.....	56
4.5.1	Teknik Random Alokasi Subyek.....	56
4.5.2	Teknik Pemberian Perlakuan.....	57
4.5.3	Teknik Pengumpulan Data MVD dan Eritrosit.....	59
4.6	Skema Alur Penelitian.....	64
4.7	Pengolahan & Analisa Data.....	65
4.8	Waktu & Lokasi Penelitian.....	66
4.9	Aspek Etik Penelitian.....	66

BAB V HASIL PENELITIAN.....68

5.1	Analisa Deskriptif.....	71
5.1.1	Deskriptif Data Jumlah MVD.....	72
5.1.2	Deskriptif Data Jumlah Eritrosit.....	74
5.2	Distribusi Data.....	75
5.3	Uji Statistik.....	76

5.3.1	Uji Statistik Jumlah MVD dan Selisih Eritrosit.....	76
5.3.2	Korelasi Jumlah MVD dan Selisih Eritrosit	77
BAB VI PEMBAHASAN.....		78
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN		
7.1	Simpulan	84
7.1.1	Simpulan Umum	84
7.1.2	Simpulan Khusus	84
7.2	Saran	85
DAFTAR PUSTAKA		86
LAMPIRAN.....		96

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. <i>Prostate Zonal Anatomy</i>	13
Gambar 2. Struktur Kimia Lycopene	36
Gambar 3. Bagan Kerangka Teori	44
Gambar 4. Bagan Kerangka Konsep	45
Gambar 5. Bagan Skema Rancangan Penelitian	48
Gambar 6. Bagan Skema Alur Penelitian	64
Gambar 7. <i>Consolidated Report</i> Penelitian	70
Gambar 8. Grafik <i>Box Plot</i> Jumlah MVD	73
Gambar 9. Grafik <i>Box Plot</i> Selisih Eritrosit.....	74

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kandungan Likopen Dalam Beberapa Buah dan Sayur	38
Tabel 2. Karakteristik Data Variabel Perancu	71
Tabel 3. Karakteristik Data Jumlah MVD	72
Tabel 4. Karakteristik Data Selisih Eritrosit	74
Tabel 5. Uji Normalitas Data Jumlah MVD	75
Tabel 6. Uji Normalitas Data Selisih Eritrosit	76
Tabel 7. Analisis Perbedaan Jumlah MVD dan Selisih Eritrosit	76
Tabel 8. Hasil Uji Korelasi Spearman	77

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Tabulasi Data Penelitian.....	95
Lampiran 2. Dokumentasi Penelitian.....	96
Lampiran 3. Gambaran Mikroskopis Imunohistokimia MVD (CD34)	98
Lampiran 4. Analisa Statistik.....	99
Lampiran 5. <i>Ethical Clearance</i>	113
Lampiran 6. Surat Izin Penelitian RSUP Dr.Kariadi Semarang	114

DAFTAR SINGKATAN

1. LUTS = *Lower Urinary Tract Symptom*
2. DHT = *Dehidrotestosterone*
3. TURP = *Trans Urethral Resection of The Prostate*
4. VEGF = *Vascular Endothelial Growth Factor*
5. MVD = *Microvascular Density*
6. DRE = *Digital Rectal Examination*
7. BFGF = *basic Fibroblas Growth Factor*
8. TGF = *Transforming Growth Factor*
9. IPSS = *International Prostate Symptoms Score*
10. BUN = *Blood Urea Nitrogen*
11. PSA = *Prostate Spesific Antigen*
12. FPA = *Foto Polos Abdomen*
13. IVP = *Pyelografi Intravena*
14. TRUS = *Transrectal Ultrasonography*
15. HIF-1 α = *Hypoxia Induced Factor- 1 alpha*
16. PDGF = *Plateled-Derived Growth Factor*
17. NF κ B = *Nuclear Factor kappa B*
18. CDK = *Cyclin Dependent Kinase*
19. MAPK = *Mitogen-Activated Protein Kinase*

ABSTRAK

Efektifitas Kombinasi Dutasteride dan Ekstrak Tomat (*Solanum Lycopersicum*) untuk Menurunkan Angiogenesis dan Perdarahan Pada BPH Pasca TURP

(Ditinjau dari Jumlah *Microvessel Density* dan Eritrosit)

Kemara, Selly Adyta *; Nugroho, Eriawan Agung**; Amarwati, Siti***

*Residen Bedah Umum Universitas Diponegoro / RSUP dr. Kariadi, Semarang

** Staff Subbagian Bedah Urologi Universitas Diponegoro / RSUP dr. Kariadi, Semarang

*** Staff Bagian Patologi Anatomi Universitas Diponegoro / RSUP dr. Kariadi, Semarang

Latar Belakang : *Benign Prostate Hyperplasia* (BPH) adalah pembesaran kelenjar prostat jinak pada laki-laki usia tua yang dapat mempengaruhi kualitas hidup dengan adanya *Lower Urinary Tract Symptoms* (LUTS). *Transurethral Resection of Prostate* (TURP) merupakan tindakan operatif paling umum yang dilakukan untuk menghilangkan gejala LUTS, namun komplikasi perdarahan selama dan pasca operasi akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Perkembangan BPH dipengaruhi oleh angiogenesis yang dapat dilihat dari ekspresi *microvessel density* (MVD). Dutasteride dapat menurunkan jumlah MVD sehingga aliran darah berkurang yang mengakibatkan kelenjar prostat mengecil dan menginduksi apoptosis. Lycopene merupakan pigmen pemberi warna merah pada buah tomat yang terbukti berperan penting pada penyakit BPH dan gejala LUTS.

Tujuan : Membuktikan kombinasi dutasteride dan lycopene yang diberikan preoperatif dapat menurunkan angiogenesis dan perdarahan pada pasien BPH yang akan dilakukan TURP.

Metode : Penelitian ini menggunakan desain “*double blind randomized controled trial post test only design*” terhadap 20 subyek penderita BPH yang akan dilakukan TURP dan dibagi menjadi 2 kelompok secara *random* alokasi. Kelompok K adalah kontrol, diberikan kapsul dutasteride 0,5 mg dan plasebo. Kelompok P diberikan kapsul dutasteride 0,5 mg dan lycopene 30 mg. Penilaian jumlah MVD dilakukan setelah pengecatan imunohistokimia, sedangkan selisih eritrosit didapat dengan membandingkan jumlah eritrosit pre dan post TURP.

Hasil : Nilai *mean* jumlah MVD kelompok K dan P adalah $28,20 \pm 12,33$ dan $18,30 \pm 7,62$. Nilai *mean* selisih eritrosi kelompok K dan P adalah $-0,34 \pm 0,18$ dan $-0,17 \pm 0,12$. Analisa statistik jumlah MVD didapatkan perbedaan yang bermakna dengan nilai $p = 0,044$ dan pada selisih eritrosit dengan nilai $p = 0,048$. Analisa korelasi antara jumlah MVD dan selisih eritrosit didapatkan korelasi bermakna ($p = 0,032$ dan $r = 0,480$).

Simpulan : Pemberian kombinasi dutasteride 0,5 mg dan lycopene 30 mg setiap 24 jam selama 30 hari pre operasi TURP dapat menurunkan angiogenesis dan perdarahan pada pasien BPH yang menjalani operasi TURP.

Kata kunci : Lycopene, BPH, TURP, angiogenesis, perdarahan, jumlah *microvessel density* (MVD), selisih eritrosit

ABSTRACT

The Efficacy of Dutasteride and Tomato Extract (*Solanum Lycopersicum*) Combination to Reduce Angiogenesis and Bleeding on BPH After TURP

(Study in Number of Microvessel Density and Erythrocyte)

Kemara, Selly Adyta *; Nugroho, Eriawan Agung**; Amarwati, Siti***

*General Surgery Resident of Diponegoro University / RSUP dr. Kariadi, Semarang

** Staff of Urologic Division of Diponegoro University / RSUP dr. Kariadi, Semarang

*** Staff of Patologic Anatomy Dept. of Diponegoro University / RSUP dr. Kariadi, Semarang

Background : Benign Prostate Hyperplasia (BPH) is a benign prostate gland enlargement in elderly men that can affect quality of life in the presence of Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). Transurethral Resection of Prostate (TURP) is the most common operative action performed to relieve LUTS symptoms, but bleeding complications during and after surgery will increase morbidity and mortality. The development of BPH is influenced by angiogenesis which can be seen from the expression of microvessel density (MVD). Dutasteride can decrease the amount of MVD so that blood flow is reduced which causes the prostate gland to shrink and induce apoptosis. Lycopene is a red coloring pigment in tomatoes that has been shown to play an important role in BPH and LUTS symptoms.

Aim : Proving a combination of preoperatively administered dutasteride and lycopene may decrease angiogenesis and bleeding in BPH patients for TURP.

Methods : This study used a "double blind randomized controlled trial post test only design" against 20 subjects with BPH to TURP and divided into 2 groups at random allocations. Group K was control, given a dutasteride capsule of 0.5 mg and placebo. Group P was given 0.5 mg dutasteride capsule and 30 mg lycopene. Assessment of MVD count was performed after immunohistochemical staining, while the Δ erythrocyte was obtained by comparing the amount of pre and post TURP erythrocytes.

Result : MVD mean value of group K and P was 28.20 ± 12.33 and 18.30 ± 7.62 . Δ erythrocyte mean value of group K and P is -0.34 ± 0.18 and -0.17 ± 0.12 . Statistical analysis of the number of MVD obtained a significant difference with the value of $p = 0.044$ and on the Δ erythrocytes with the value $p = 0.048$. Correlation analysis between MVD and Δ erythrocyte was found significant correlation ($p = 0,032$ and $r = 0,480$).

Conclusion : Combination of 0.5 mg dutasteride and lycopene 30 mg every 24 hours for 30 days of preoperative TURP may decrease angiogenesis and bleeding in BPH patients undergoing TURP surgery.

Keywords : Lycopene, BPH, TURP, angiogenesis, bleeding, number of microvessel density (MVD), erythrocyte