

DISERTASI

ISKEMIA KORPUS KAVERNOSUM MENYEBABKAN MENURUNNYA PROPORSI OTOT POLOS JARINGAN EREKTIL MELALUI PENINGKATAN TGF- β

STUDI EKSPERIMENTAL PADA KELINCI COBA



SABILAL ALIF

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2003**

**ISKEMIA KORPUS KAVERNOSUM MENYEBABKAN
MENURUNNYA PROPORSI OTOT POLOS JARINGAN EREKTIL
MELALUI PENINGKATAN TGF- β**

STUDI EKSPERIMENTAL PADA KELINCI COBA

DISERTASI

**Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran
Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga
Telah dipertahankan di hadapan
Panitia Ujian Doktor Terbuka
Pada hari : Senin
Tanggal : 20 Oktober 2003
Pukul 10.⁰⁰ WIB**

Oleh :

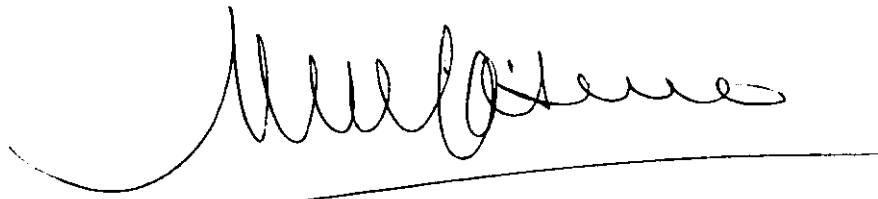
**SABILAL ALIF
NIM. 099813129 D**

Lembar Pengesahan

Disertasi ini telah disetujui
tanggal 05 April 2005

Oleh :

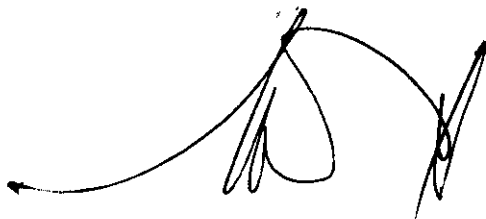
Promotor



Prof. dr. Widjoseno Gardjito, SpB, SpU

NIP. 130 206 151

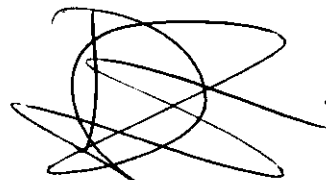
Ko-Promotor I



Prof. dr. Purnomo Suryohudoyo

NIP. 130 122 377

Ko-Promotor II



Prof. Dr. dr. Doddy M Soebadi, SpB, SpU

NIP. 130 610 103

**Disertasi ini telah diuji oleh Panitia Ujian Disertasi Tahap I (tertutup)
Tanggal 28 Agustus 2003**

Panitia Penguji Disertasi Tahap I (tertutup)

Ketua : Prof. Rachmat Santoso, dr.

**Anggota : 1. Prof. Widjoseno Gardjito, dr.
2. Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr.
3. Prof. Doddy M. Soebadi, dr.Dr.
4. Prof. H. Ari Gunawan, dr.,MS.,PhD.
5. I Ketut Suidiana, Drs.,Msi., Dr
6. Akmal Taher, dr.,Dr.**

Ditetapkan dengan Surat Keputusan

Rektor Universitas Airlangga

Nomer : 7547/J03/PP/2003

Tanggal : 11 September 2003

The penis does not obey the order of its master, who tries to erect or shrink it at will. Instead, the penis erects freely while its master is asleep. The penis must be said to have its own mind, by any stretch of the imagination

(Leonardo da Vinci, 1452 – 1519)

UCAPAN TERIMA KASIH

UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama saya ucapkan Alhamdulillah robbil aalamin atas segala berkat dan rakmatNya, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi ini.

Pada kesempatan ini, perkenankanlah saya menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang setulusnya kepada :

Prof. Widjoseno Gardjito, dr., SpB.SpU (K) atas kesediaan beliau menjadi Promotor yang dengan penuh kesabaran menumbuhkan rasa percaya diri dan semangat selama menjalani studi pendidikan program doktor sampai dapat terselesaikannya penulisan disertasi ini.

Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr atas kesediaan beliau sebagai ko-promotor I yang dengan penuh kesabaran telah memberikan bimbingan sehingga selesainya pendidikan ini.

Prof.Dr. Doddy M. Soebadi, dr., SpB.SpU (K) atas kesediaan beliau sebagai ko-promotor II, meskipun dalam kesibukan yang sangat padat, masih berkenan meluangkan waktu untuk membimbing, memberi petunjuk dan dorongan moral yang tiada hentinya.

Perkenankanlah pada kesempatan ini saya menyampaikan ucapan rasa terima kasih kepada :

Rektor Universitas Airlangga, Prof.Dr.Med. Puruhito, dr., SpB/TKV, Prof. H. Soedarto, dr. DTM, PhD, mantan Rektor Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti dan menyelesaikan Program Pendidikan Doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.

Prof.Dr.H. Muhammad Amin, dr. SpP(K), Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Prof.Dr. H. Soedijono Tirtowidardjo, dr. SpTHT(K), mantan Direktur Program Pascasarjana atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan Program Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.

Prof.Dr. Juliati Hood Alsagaff, dr.MS. SpPA, FIAC selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran S-3 Pascasarjana Universitas Airlangga yang telah membantu dalam kelancaran proses pelaksanaan ujian kualifikasi, ujian proposal dan disertasi.

Prof.Dr. H. MS Wiyadi, dr. SpTHT, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan kepada saya mengikuti pendidikan Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Abdus Syukur, dr. SpBD, Direktur RSUD Dr. Soetomo dan Prof. H.M. Dikman Angsar, dr. SpOG, mantan Direktur RSUD Dr. Soetomo yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Dr. I Ketut Suidiana, Drs, Msi, sebagai konsultan yang membantu saya terutama dalam pemeriksaan Imunohistokimia di Laboratorium Patobiologi GRAMIK, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga dan membagi ilmunya terutama dalam bidang imunologi.

Khoirul Anwar, drh, MS, untuk konsultasi di bidang histologi terutama pada penghitungan kolagen dan otot polos.

Prof. Kuntoro, dr, MPH, Dr. PH, yang telah memberi bimbingan dan saran yang sangat berharga dalam metode penelitian dan analisis data hingga penyelesaian penulisan disertasi ini.

Widodo J. Pudjirahardjo, dr. MS MPH Dr. PH, untuk konsultasi dalam metodologi penelitian dan statistik.

Budiono Kasirin, dr, MS, dan Thomas Pentury, Drs, MSi untuk konsultasi bidang statistik.

Soetjipto, dr. MS., PhD, Kepala Laboratorium Biokomia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, untuk dapat ijin menggunakan laboratorium Biokomia sebagai tempat penelitian binatang percobaan saya.

H. Abdoel Kamid Iskandar, dr. MS., Kepala Laboratorium Anatomi dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, untuk dapat ijin menggunakan fasilitas laboratorium Anatomi dan Histologi sebagai tempat penelitian.

Pada kesempatan ini, saya juga mengucapkan terima kasih kepada Hery Sumantoro, staf Laboratorium Biokimia yang merawat binatang percobaan (kelinci) saya dan yang membantu saya dalam melakukan penelitian

Seluruh Staf pengajar Program Pascasarjana Universitas Airlangga yang telah memberi ilmu dasar dan ilmu terapan yang sangat berguna.

Seluruh teman di Program Studi Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas Airlangga angkatan tahun 1998 – 1999, yang selalu membantu dan saling memberi motivasi untuk selesainya pendidikan ini.

Segenap teman sejawat di Laboratorium / SMF Urologi , Soenaryo Hardjowijoto, dr. SpB.SpU(K), Adi Santoso, dr. SpB.SpU(K), Soetojo, dr. SpU, Tarmono, dr. SpU, Wahjoe Djatisoesanto, dr. SpU, untuk dukungannya dan toleransinya serta kerjasama yang baik selama pendidikan saya di Program Doktor Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.

Para PPDS I Urologi yang telah banyak membantu penelitian dan persiapan penulisan disertasi.

Devita D, Emi M, Sukma RR, Era P, Ariani, Istiana, Hartono, Neneng., sekretariat di Lab/SMF Urologi, atas semua bantuan dan kerjasamanya selama pendidikan saya.

Akhirnya pada kesempatan ini saya sampaikan rasa hormat dan kasih sayang kepada :

Orang tua saya Ayahanda Usman (alm) dan M. Toyib (alm), Ibunda Siti Kalsum dan Mariyatun (alm), yang telah mendidik saya dengan tulus dan penuh kasih sayang serta doa restunya, sehingga saya bisa mengikuti pendidikan Doktor ini.

Seluruh kakak dan adik saya yang tercinta yang telah memberi motivasi dan rasa percaya diri sehingga dapat terselesaikan pendidikan ini.

Kepada istri saya Nur Laily dan semua anak saya Feri, Fikri, Fera, Ferdi dan Farhan yang dengan sangat pengertian, dukungan dan pengorbanan selama pendidikan dan penyelesaian disertasi ini.

Rasa terima kasih saya kepada semua saudara, dan pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan dan motivasi hingga disertasi ini dapat diselesaikan. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa membalas semua budi baik yang telah diberikan kepada saya.

Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi umat manusia, Semoga Allah subhanahuwataala melimpahkan taufik dan hidayahNya kepada semua pihak yang telah membantu dalam bentuk apapun dalam penyelesaian disertasi ini. Aamiin

RINGKASAN

**ISKEMIA KORPUS KAVERNOSUM MENYEBABKAN MENURUNNYA
PROPORSI OTOT POLOS JARINGAN EREKTIL MELALUI
PENINGKATAN TGF- β
STUDI EKSPERIMENTAL PADA KELINCI COBA**

Sabilal Alif

RINGKASAN

Insiden disfungsi ereksi di masyarakat cukup tinggi tetapi hanya sebagian kecil dari penderita yang mencari pengobatan. Kebanyakan penderita berobat pada saat sama sekali sudah tidak bisa ereksi dan penyakitnya telah berlangsung lama. Hanya sebagian saja dari penderita yang berobat ke dokter sedangkan sebagian besar penderita mencoba memberi pengobatan kepada dirinya sendiri baik dengan obat yang bisa didapat di toko obat, ramu-ramuan atau dengan cara tradisional yang lain.

Telah diketahui bahwa sebagian besar kasus disfungsi ereksi disebabkan oleh gangguan vaskular yang didasari oleh diabetes mellitus, hipertensi, dislipidemia atau penyakit lain yang dapat menimbulkan gangguan vaskular korpus kavernosum, misalnya trauma atau operasi di daerah panggul atau perineum.

Gangguan vaskular korpus kavernosum yang ringan atau yang berlangsung singkat dapat ditoleransi dengan baik, tetapi apabila gangguan vaskularisasinya berat dan berlangsung lama maka terjadi perubahan histologik pada korpus kavernosum. Dalam hal telah terjadi perubahan histologik pengobatan yang diberikan hanyalah untuk mengoptimalkan kerja sisa jaringan erektil yang ada, tidak mungkin lagi mengembalikan jaringan erektil ke keadaan yang normal.

Apapun penyakit yang mendasari terjadinya disfungsi ereksi, perubahan histologik yang timbul sama yakni menurunnya proporsi otot polos dalam jaringan erektil. Hal ini dapat terjadi oleh karena berkurangnya otot polos atau meningkatnya jumlah kolagen atau yang lebih sering terjadi adalah keduanya berlangsung bersamaan. Proporsi otot polos jaringan erektil pada orang normal 40 – 52%, sedangkan penderita disfungsi ereksi akibat penyakit arteri proporsi otot polosnya tinggal 13 – 25% (Wespes E, 1991).

Transforming Growth Factor- β (TGF- β) suatu sitokin pleotropik yang telah terbukti merupakan mediator penting dalam proses fibrosis. TGF- β telah diketahui menyebabkan fibrosis paru pada tikus dan berperan dalam proses fibrosis liver tikus yang diradiasi.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental pada kelinci coba dengan melakukan ligasi parsial a. iliaka komunis kanan dan kiri, dan menyisakan lumen a. iliaka komunis kelinci sebesar 0,5 mm.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dengan teknik immunohistokimia TGF- β belum meningkat signifikan pada kelompok ligasi 2 x 24 jam, tetapi pada kelompok ligasi 7 x 24 jam TGF- β nya telah meningkat signifikan. Sedangkan evaluasi histologik menunjukkan bahwa pada kelompok ligasi 2 x 24 jam belum terjadi perubahan yang signifikan pada otot polos dan kolagennya, tetapi pada kelompok ligasi 7 x 24 jam telah terjadi penurunan otot polos dan kenaikan kolagen yang signifikan.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa TGF- β yang menyebabkan fibrosis pada paru dan liver juga menyebabkan fibrosis pada jaringan erektil korpus kavernosum dan hal ini berarti terjadi disfungsi ereksi.

ABSTRACT

**ISCHEMIA LESSENS SMOOTH MUSCLE PROPORTION IN ERECTILE
TISSUE THROUGH ELEVATION OF TGF- β
AN EXPERIMENTAL STUDY ON RABBIT**

Sabilal Alif

ABSTRACT

Fibrosis of the corpus cavernosum is a histologic appearance obtained from patients with erectile dysfunction. It is known that in pulmonary fibrosis and hepatic cirrhosis, fibrosis occurs through elevation of transforming growth factor- β (TGF- β).

In this study bilateral partial ligation of the common iliac arteries in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) were performed. Group A were terminated after 2 x 24 hours, group B were terminated after 7 x 24 hours, and group C as control underwent a sham operation and were terminated after 7 days.

TGF- β was measured by immunohistochemical techniques, while ratio of smooth muscle to collagen were calculated after staining with Mallory's aniline blue collagen stain.

Observation results in the 2 x 24 hours ligation group were TGF- β 13.95%; smooth muscle 91.08; collagen 91.08; and proportion of smooth muscle was 49.99%. All these results were not significantly different compared to the control group (TGF- β 11.98%; smooth muscle 93.90, collagen 86.90, and proportion of smooth muscle 51.97%). In the 7 x 24 hours ligation group observation results of TGF- β and collagen were significantly elevated compared to the control group (TGF- β 31.40%, collagen

113.83). While observation results of smooth muscle and proportion of smooth muscle was significantly decreased compared to the control group (smooth muscle 67.33, proportion of smooth muscle 37.21%).

From the study results it can be concluded that, as in pulmonary fibrosis and hepatic cirrhosis, fibrosis of the corpus cavernosum in erectile dysfunction is also mediated by elevation of TGF- β .

Keywords: Collagen, erectile dysfunction, fibrosis