

TERAPI NON BEDAH PADA BENIGNA PROSTAT HIPERPLASIA

Oleh : Jajang Edi Priyatno

Sub Bag Bedah Urologi FK UNDIP Semarang

Pendahuluan

Prostat hiperplasia sering terjadi pada laki laki dengan bertambahnya usia. Insiden prostat hiperplasia sangat rendah dibawah dekade ke 4 dan akan meningkat hampir 100% pada usia 90 tahun. Meskipun hampir semua laki laki secara histologis terjadi perkembangan ke arah BPH, tetapi hanya setengah dari kasus terjadi pembesaran secara makroskopis dari prostat. BPH merupakan penyakit neoplasma yang sering terjadi pada laki laki, tetapi etiologinya secara pasti tidak diketahui. Sampai sekarang diperkirakan usia dan hormon merupakan faktor penting terjadinya prostat hiperplasia.

Aspek morfologi prostat dan pertumbuhan BPH

Penggolongan mengenai lobus prostat secara tradisional (medius , lateralis, anterior, posterior) berdasarkan pada studi embriologi dari Lowsley (1), tetapi ini tidak didukung bahkan bertentangan dengan definisi lobus prostat

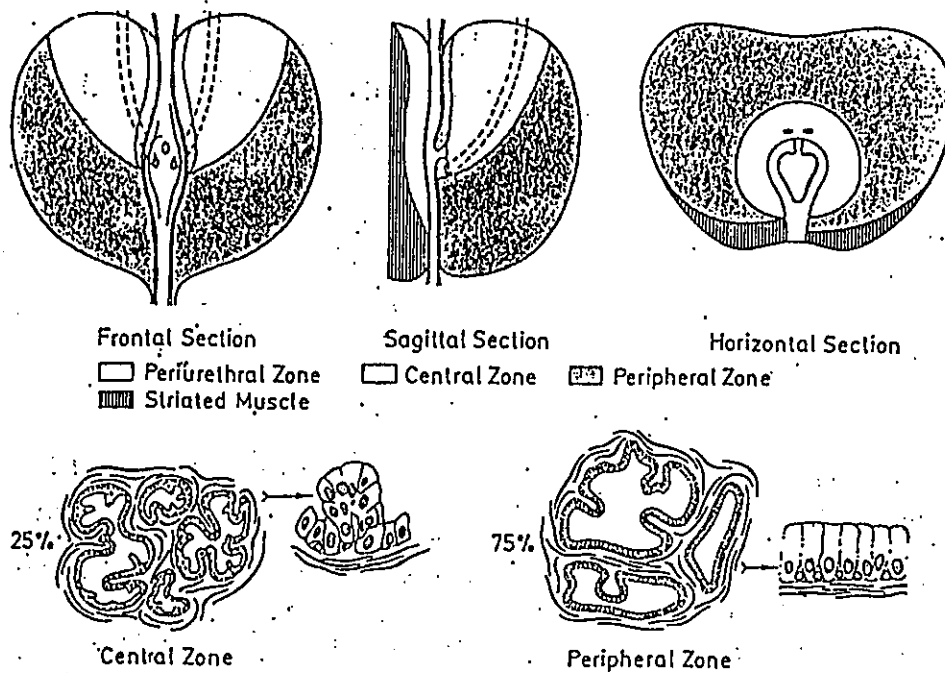
pada penelitian yang lain.

Mc Neal (2) dalam serangkaian penelitiannya telah mengkritik uraian lama tersebut dan telah mengembangkan suatu model berdasarkan beberapa deseksi strategis dan pengamatan embriologis.

Dalam model tersebut prostat dibagi menjadi 4 yaitu :

1. Stromal non glanduler
2. Zone perifer
3. Zone sentral
4. Segmen peri prostat

Gambar 1 :



Kebanyakan Ca prostat diduga berasal dari zone perifer, yaitu bagian dari prostat yang duktusnya keluar dari uretra dan menyebar secara radier. Zone perifer ini mengelilingi suatu zone sentral yang merupakan sekelompok saluran berbentuk baji yang berasal dekat dengan muara

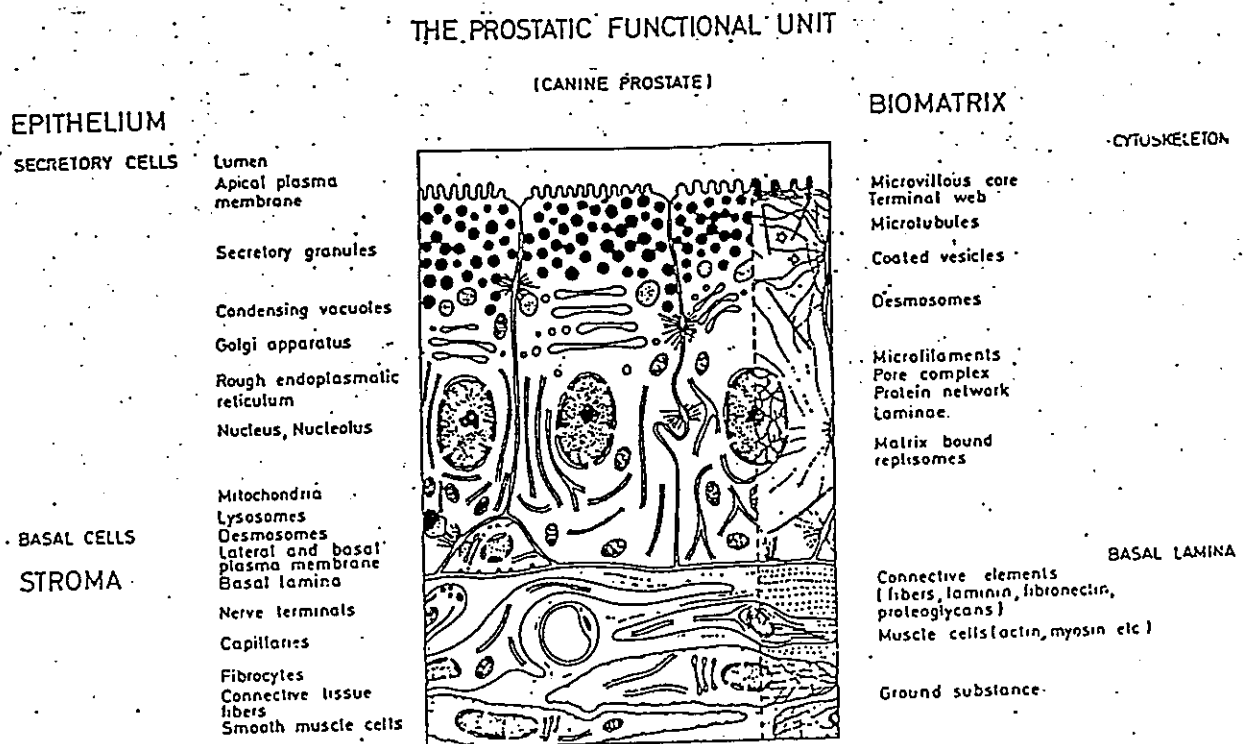
duktus ejakulatorius. Daerah pre prostat yang diuraikan oleh Mc Neil adalah segmen uretra di proksimal verumontanum yang melengkung ke anterior ke arah segmen distal. Perkembangan duktus berhenti disini, kadang kadang terjadi pembentukan sulkus anterior yang hanya menghasilkan suatu zone transisi dan beberapa duktus peri uretra yang pendek yang menembus masuk ke dalam duktus peri uretra. Duktus inilah yang diduga merupakan lokasi utama terjadinya BPH. Terdapat semakin banyak bukti bahwa di dalam sistim sekretoris duktus prostatikus terdapat suatu heterogenitas fungsional, sebagai contoh pada prostat anjing didapatkan perbedaan struktur kecil yang menonjol antara duktus prostatikus peri prostat dan kelenjar di perifer, dan pengamatan serupa didapatkan juga pada manusia. Jumlah sel epitel yang mengandung estrogen reseptor lebih banyak dijumpai pada duktus peri prostat. Sementara di dekat uretra dijumpai sel sel endokrin. Satu bukti lagi mengenai heterogenitas fungsional di dalam duktus prostat berasal dari pengamatan pengamatan embriologis.(2)

Sugimura dkk (3) telah membuktikan bahwa kadar aktifitas sintetik DNA secara regional cukup besar di prostat tikus. Penemuan ini sejalan dengan penelitian lain yaitu menetapnya segmen perifer duktus kelenjar di dekat kapsula dorsalis acinus non sekretoris yang tidak terdeferensiasi selama masa pubertas.

Unit fungsional prostat

Penyelidikan morfologi , fungsional dan embriologis telah menekankan adanya interaksi dengan deferensiasi tinggi antara berbagai struktur stroma prostat dengan epitel prostat. Oleh karena itu kedua unsur tersebut dibicarakan secara bersama dengan menyebutnya sebagai unit fungsional prostat.

Gambar 2 :



Unit ini meliputi sel sel sekretoris dan struktur struktur pembuatnya seperti sel sel basal, lamina basalis, kapiler kapiler , fibrosit , sel sel otot polos , sel sel jaringan ikat longgar , axon saraf dan saluran limfe, yang semuanya bertujuan untuk memenuhi kebutuhan sel sel sekretoris tersebut akan oksigen, hormon, energi, ion, signal signal transmiter dan metabolisme dari sel tersebut. Walaupun sebelumnya sel sel basal diduga merupakan " stem cell " yang tidak berdeferensiasi , namun saat ini dugaan tersebut sudah ditinggalkan. Sebaliknya menurut beberapa pengamatan, adanya actin khas otot polos beserta cytokeratin yang ditemukan di dalam sel sel basal lebih mendukung pendapat mengenai adanya suatu fungsi myoepitelial pada sel sel tersebut. Sel sel sekretoris dari prostat manusia berasal dari sel sel kolumnar non sekretoris selama pubertas. Pematangan fungsi sekretoris prostat dapat langsung ditentukan dengan pemeriksaan histochemis terhadap salah satu protein sekretoris besar seperti acid phosphatase (AP) . Semakin tua seseorang , semakin besar pula reaksi dari duktus di daerah perifer prostat disertai dengan penyusunan / pembentukan struktur glanduler yang lebih nyata, yang bentuk definitifnya tercapai pada umur sekitar 20 tahun. Pada manusia usia lanjut, kompleksitas struktur hampir seluruhnya hilang dan intensitas immunoreaktivitas sekretoris juga menunjukkan variasi yang cukup besar.

Beberapa peneliti pernah menduga adanya suatu efek pengatur dari sekresi prostat terhadap proliferasi sel, tetapi hal ini baru mulai terlihat dengan ditemukannya faktor faktor pertumbuhan dari prostat. Diduga adanya suatu mekanisme pengatur dalam pertumbuhan prostat.

Bruchovsky dkk (4) telah mengemukakan suatu aspek lain yaitu pada prostat yang sudah matang, androgen akan merangsang fibroblas memproduksi kolagen, yang akan menjadi landasan pertumbuhan sel sel epitel. Peningkatan kolagen dilawan dengan pemecahan kolagen atas pengaruh enzim kolagenolitik yang dihasilkan oleh sel sel glanduler. Mekanisme pengatur proliferasi sel mungkin berupa hasil dari kegiatan fungsional hormon dari prostat , mungkin merupakan suatu agent penghambat mitosis, yang akan menjadi efektif bila terdapat dalam konsentrasi tertentu yang melebihi nilai ambang. Penurunan jumlah intraseluler dari zat dugaan tersebut sampai dibawah konsentrasi efektifnya seperti misalnya selama proses autofagik yang dirangsang oleh androgen dan estrogen , akan menimbulkan signal untuk pembagian sel, asalkan terdapat testosteron dalam jumlah yang cukup.

Stroma prostat

Arti fungsional penting dari stroma prostat baru mulai terungkap dalam tahun-tahun terakhir ini. Struktur yang paling menonjol dalam stroma prostat adalah otot polos yang membentuk selaput tipis yang dikelilingi acini, atau disamping itu, lapisan tebal yang membagi prostat dalam beberapa bagian. Pada prostat dewasa stroma merupakan suatu faktor penstabil mekanis terutama dibagian pre-uretral dan kapsula disamping berperan juga sebagai unsur motoris dalam pengeluaran sekresi motorik. Identifikasi stroma sebagai komponen dominan selama pertumbuhan telah memacu penelitian terhadap stroma prostat yang dipisahkan dari epitel. Dapat dideteksi perbedaan yang menyolok antara kedua komponen tersebut, misalnya perbedaan distribusi reseptor steroid, metabolit steroid. Pengamatan baru mengenai faktor-faktor pertumbuhan yang berasal dari otot polos telah mengungkapkan peranan baru dari otot polos prostat sebagai salah satu komponen utama terjadinya BPH. Ultrastruktur sel otot polos prostat hampir serupa pada berbagai species demikian juga lokasinya di dalam kelenjar. Sitoplasma sel-sel tersebut diisi terutama oleh serabut tipis (diameter 6 nm) yang tersusun sejajar dengan aksis panjang sel. Benda-benda padat berbentuk kumparan tersebar disepanjang serabut tersebut.

Susunan dan distribusi organel sel hampir serupa dengan sel otot polos vesikula seminalis. Ditemukan vesikula permukaan (caveola) yang tersusun berkelompok terpisah satu sama lain oleh daerah di permukaan sel yang terlihat pada pemeriksaan potong beku. Masing masing sel dikelilingi oleh lamina basalis dengan tebal 50 nm. Hubungan sel di daerah perifer stroma prostat jarang dijumpai. Tetapi hubungan intermedial cukup sering dijumpai antara sel sel otot polos yang dekat atau terdapat di dalam lapisan otot uretra prostat. Disini sel sel sering terlihat terletak di dalam suatu jaringan serabut elastik. Otot polos prostat diinervasi oleh saraf saraf adrenergik yang juga mengandung enkephalins. Kehadiran alfa adreno reseptor pernah dibuktikan dalam percobaan farmakologis yang menggunakan jaringan prostat.(1,2)

Hormon dependen pada sel otot polos prostat

Kekurangan androgen dan estrogen mampu merubah sel sel otot polos prostat menjadi sel sel aktif. Pada prostat yang masih berkembang menunjukkan gambaran seperti fibroblast, mengadakan pembagian dan mensekresi komponen komponen matriks ekstra selluler . Pada stadium ini sel sel tersebut berada dalam keadaan yang disebut fenotip " sintetik". Pada orang dewasa sel sel otot polos tersebut

mengalami deferensiasi yang sangat tinggi dan terspesialisasi, dan mengadakan kontraksi sebagai respon terhadap rangsangan chemis dan mekanis. Dalam stadium ini sel sel tersebut berada dalam stadium " kontraktil ". Telah dilakukan penelitian ultrastruktur terhadap otot polos prostat anjing untuk mempelajari perubahan fenotip setelah pengobatan selama 6 bulan dengan androgen dan estrogen dan atau anti androgen dan anti estrogen pada anjing yang telah dikastrasi. Bila dibandingkan dalam keadaan normal maka pada prostat anjing yang telah dikastrasi , ukuran dari masing masing sel otot polos tampak berkurang dengan jelas disertai penurunan mikrofilamen dan benda benda padat. Sel sel berdekatan satu sama lain dengan membentuk band band tebal yang tersebar diantara jalur jalur jaringan ikat. Penggantian androgen dengan 3 alfa androstenediol, walaupun tanpa kehadiran estrogen dan anti estrogen, mampu menghambat perubahan perubahan atrofi tersebut. Pada keadaan dengan kadar androgen yang rendah dan kadar estrogen tinggi timbul tanda tanda perubahan metabolit dan struktural, yang mulanya berupa gumpalan glycogen disekitar zone perinuklear. Pada binatang yang dikastrasi yang diberi androstenedion, suatu anti androgen cyprosteron acetat dan estradiol, terjadi akumulasi lipid yang hebat di daerah peri nuklear sel otot polos, yang menggantikan sebagian besar dari organella sitoplasma dan myofilamen.

Perubahan serupa terjadi juga pada fibroblast disekitarnya. Estrogen diidentifikasi sebagai senyawa yang mampu menimbulkan diferensiasi struktural dan fungsional pada sel sel otot polos prostat pada binatang yang dikastrasi yang hanya diberikan estradiol. Kebanyakan sel menunjukkan degenerasi lemak, dan hanya beberapa sel menetap dalam stadium kontraktile. Diferensiasi sel otot polos prostat yang diperantarai estrogen terlihat juga pada anjing yang dikastrasi yang diobati dengan suatu anti androgen yang nantinya akan termetabolisasi menjadi estrogen oleh enzim aromatase. Pada stadium awal pengobatan androstenediol, perubahan yang diamati pada sel otot polos serupa dengan keadaan stadium sintetik pada otot polos pembuluh darah. Ada spekulasi bahwa perubahan situasi endokrin pada manusia usia lanjut akan meningkatkan jumlah sel otot polos " aktif " atau " sintetik " yang mengadakan beberapa interaksi antara epitel dan stroma yang biasanya terjadi selama onset perkembangan prostat dengan akibat timbulnya BPH.

(19)

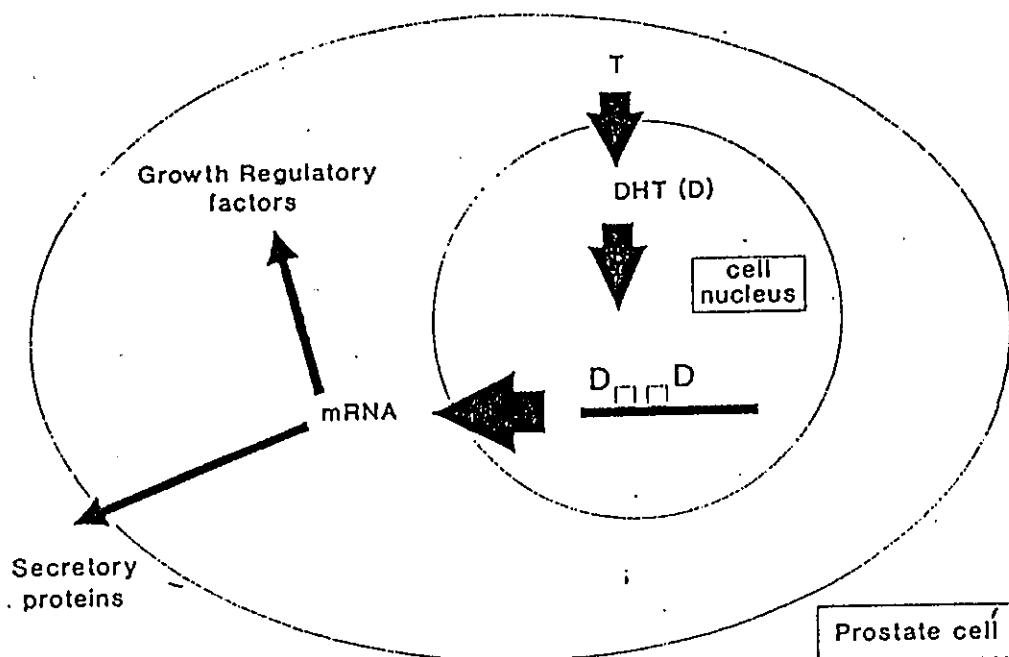
Etiologi

1. Androgen

Perkembangan, pertumbuhan dan fungsi kelenjar prostat tergantung dari hormon androgen. Penurunan testosteron oleh karena kastrasi akan meningkatkan involusi prostat dan pemberian androgen eksogen akan mempertahankan ukuran prostat.(4) Pada prostat, testosteron dikonversi menjadi 5 alfa dihidrotestosteron (DHT) oleh 5 alfa reduktase di daerah membran nukleus. DHT merupakan androgen intraseluler yang aktif dan akan mempunyai aktifitas biologis setelah bergabung dengan nukleus androgen protein reseptor (AR). Kompleks DHT dan AR dapat bergabung dengan DNA spesifik menyebabkan rangsangan atau hambatan terhadap gen dalam jalur pertumbuhan yang reguler atau menghasilkan sekret seperti prostat spesifik antigen (PSA). Namun demikian percobaan pada kultur jaringan secara invitro menunjukkan bahwa androgen tidak merangsang pertumbuhan sel epitel prostat secara langsung, sedangkan faktor faktor pertumbuhan seperti EGF dan TGF alfa merangsang pertumbuhan sel epitel prostat secara langsung. Sehingga tampak bahwa DHT tidak mempengaruhi secara langsung terhadap proliferasi sel epitel prostat, namun peranan androgen terlihat mirip sebagai penyebab BPH karena DHT secara

invivo merupakan faktor penting untuk pertumbuhan sel epitel, hal ini dapat dibuktikan bahwa BPH dan Ca prostat tidak dapat berkembang pada laki laki yang telah dilakukan kastrasi sebelum pubertas. Diperkirakan bahwa androgen mempengaruhi proses proliferasi dengan kadar androgen tertentu yang dibutuhkan untuk memulai proliferasi. Namun demikian efek ini agak diterima dibandingkan sebagai penyebab dan perantara lain untuk mengatur pertumbuhan yang bekerja pada tahap selluler bila diperlukan.(5)

Gambar 3 :



DHT-AR binding to DNA influences specific biological responses. T, Testosterone; DHT (D), dihydrotestosterone; [□], androgen receptor (AR).

2. Estrogen

Estrogen berasal dari testosteron dan androgen adrenal yang dirubah oleh sistim enzim aromatase perifer. Pembuktian bahwa estrogen terlihat pada patogenesis BPH dapat dibuktikan pada eksperimen binatang. Pada kastrasi yang dilakukan pada anjing muda dan pemberian kombinasi estrogen dan androgen memacu timbulnya BPH. Hal ini dihubungkan dengan kenaikan estrogen mediated pada estrogen reseptor (ER) dan androgen reseptor (AR). Pemberian lebih lanjut androstenedion memacu hiperplasia stroma pada prostat anjing dan kera. Ini sesuai dengan lokasi estrogen reseptor yaitu pada bagian stromal prostat. Pada laki laki diatas 50 tahun terdapat peningkatan kadar estrogen yang memacu peningkatan ratio estradiol bebas dan testosteron bebas yang dapat menyebabkan adenoma prostat dan gejala klinik obstruksi infra vesikal. Pada penderita BPH , kadar testosteron bebas dan estrogen yang tinggi dapat dideteksi. Kemungkinan efek lain estrogen adalah menghambat laju kematian sel prostat yang membesar dan menyebabkan kontraksi yang memacu terjadinya obstruksi urin.(6)

3. Faktor pertumbuhan

Saat ini terbukti bahwa terdapat hubungan biologis

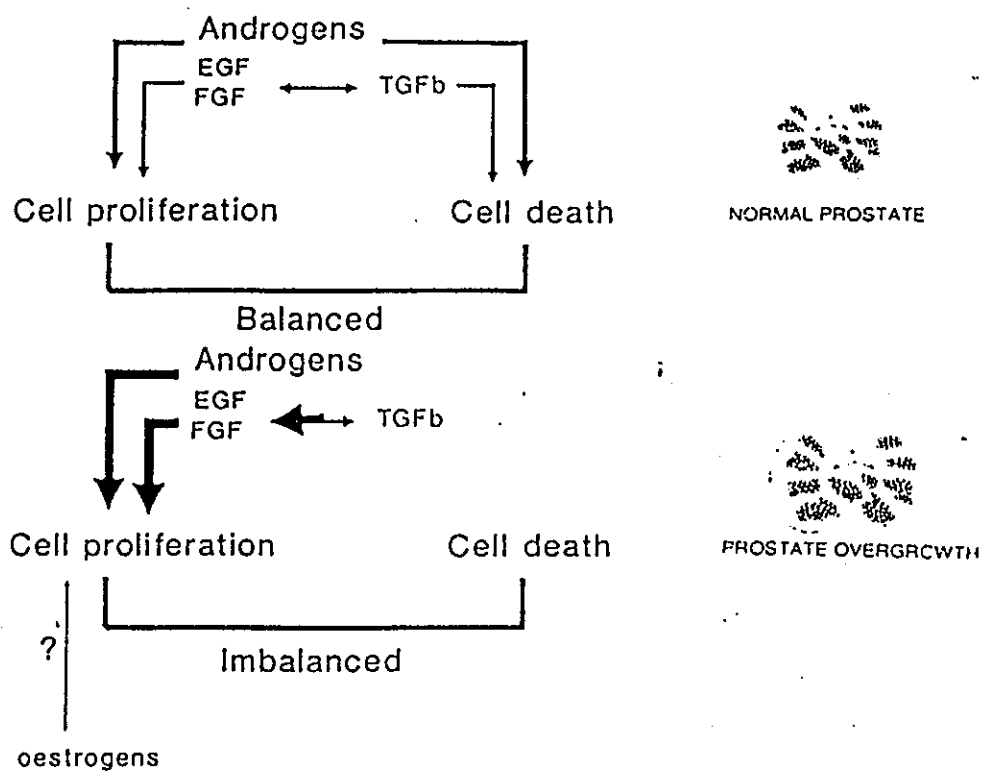
yang penting antara stromal dan epitel prostat. Beberapa peneliti menunjukkan bahwa selama pertumbuhan embrionik prostat membuktikan terjadinya proses antara stromadan epitel. Dibawah pengaruh androgen dan estrogen, sel sel stroma menghasilkan faktor faktor pertumbuhan yang terlihat diantaranya Epidermal growth factors family (EGF dan TGF alfa), Fibroblast like growth factors family (beta FGF dan kGF), Transforming growth factors beta family (TGF beta) dan Insulin like growth factors family (IGF I dan II) adalah sangat penting. Kelompok EGF tampak secara umum merangsang pertumbuhan sel epitel. Pada konsentrasi tinggi EGF dapat dideteksi pada cairan prostat dan proliferasi sel epitel prostat dapat dirangsang oleh EGF. Adanya EGF reseptor (EGFR) dalam sel epitel dapat diketahui dengan immunohistochemistry, terutama terikat di sel basal. Tidak jelas perbedaan kadar EGF dan EGFR pada keadaan normal , BPH dan Ca prostat.(7) Bukti bahwa FGF sangat penting dalam mengatur pertumbuhan prostat , pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa pada medium , contoh fibroblast prostat menyebabkan mitosis pada sel epitel prostat. Selanjutnya meningkatkan produksi gene int-2 yang juga merupakan bagian FGF, yang menyebabkan hiperplasi epitel pada tikus. Juga dilaporkan kadar beta FGF meningkat pada BPH, bila dibandingkan dengan prostat normal, sehingga secara invitro tidak ada respon pada sel epitel

prostat normal dibandingkan dengan rangsangan alfa FGF atau beta FGF. Anggota kelompok FGF yang lain yaitu Keratinocyte growth factors (kGF atau FGF-7), dihasilkan oleh fibroblast prostat. Untuk menghambat efek pertumbuhan dari kGF pada sel epitel dapat dilawan dengan penambahan TGF beta, menunjukkan bahwa kedua faktor pertumbuhan tersebut kemungkinan berperanan dalam pengaturan pertumbuhan epitel.(8) Secara umum TGF beta termasuk sebagai penghambat pertumbuhan sel epitel. Pada prostat, TGF beta juga berperan dalam proses proliferasi dan apoptosis. Dengan demikian TGF beta dapat mengatur pertumbuhan sel epitel prostat dengan mengendalikan efek stimulasi pertumbuhan dari EGF dan FGF. Penurunan sensitifitas TGF beta pada sel epitel atau pengaruh lainnya sebagai pemacu proliferasi sel stromal dapat menyebabkan pertumbuhan BPH. Faktor pertumbuhan lain yang mungkin penting pada prostat adalah golongan IGF. Kultur sel epitel prostat secara jelas menunjukkan IGF I reseptor dan dirangsang oleh IGF I atau IGF II murni. Namun demikian IGF I dan II tidak dapat dideteksi pada medium sel epitel prostat. Ditunjukkan bahwa pengaturan autocrine tidak sama persis.

Penelitian lain menunjukkan kultur fibroblast prostat menghasilkan IGF II yang dapat mengakibatkan pengaturan paracrine dari keberadaan pertumbuhan epitel prostat. Protein lain yang berperan dalam efek mitogenik dari IGF

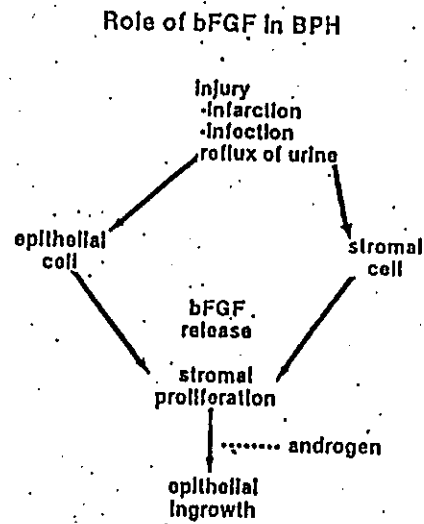
adalah protein binding IGF (IGF-BP). Mekanisme secara tepat dari hal tersebut masih tidak jelas, tetapi kemungkinan berpengaruh pada pengaturan adanya IGF untuk interaksi dengan reseptor.(9)

Gambar 4:



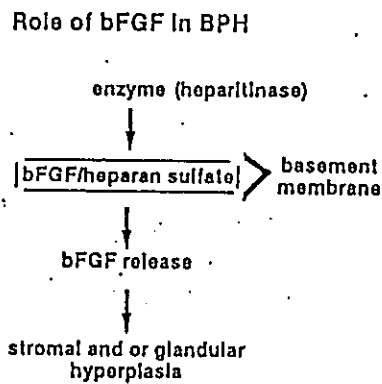
Failure of the normal growth regulatory system may lead to prostatic overgrowth.

Gambar 5:



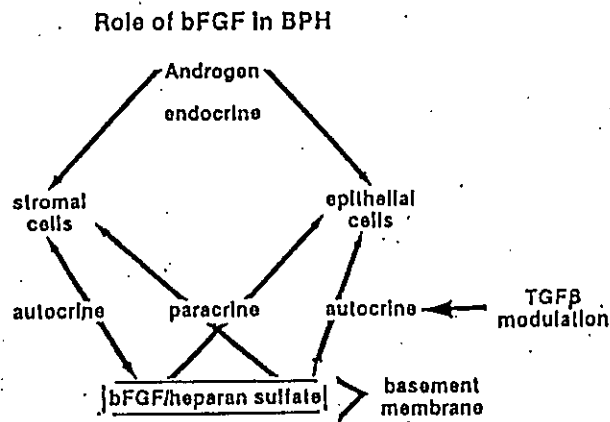
Model showing possible effect of injury to periurethral tissue with release of bFGF from injured cells. Basic fibroblast growth factor then stimulates cell growth as an autocrine or paracrine factor.

Gambar 6:



Model suggesting possible role of bFGF release from basement membrane, by the enzyme heparitinase, in stromal or glandular hyperplasia.

Gambar 7:



Model showing possible endocrine, paracrine, and autocrine activity during cell/basement membrane interaction as cause of BPH.

4. Genetik

Dapat dijelaskan bahwa pertumbuhan Ca prostat merupakan proses bertahap dan berlanjut. Maka kejadian molekuler secara tepat tidak diketahui dan tidak jelas apakah BPH merupakan penyebab dari Ca prostat. Terdapat dua penelitian yang berbeda untuk membuktikan pertumbuhan BPH

dan Ca prostat. Penelitian pertama menyatakan beberapa kejadian yang mirip untuk mempengaruhi BPH atau Ca prostat. Penelitian kedua membuktikan bahwa faktor yang berbeda yang menyebabkan BPH atau Ca prostat. Hasil dari berbagai penelitian yang menguji protein inti matriks pada manusia dengan prostat normal, BPH dan Ca prostat mendukung penelitian pertama. Tidak ditemukan protein secara khusus pada jaringan BPH bila dibandingkan dengan pada prostat normal dan Ca prostat. Hanya satu protein yang spesifik untuk Ca prostat. Disimpulkan bahwa BPH dan Ca prostat menunjukkan kejadian awal yang sama dan akan menjadi progresif ke arah Ca pada pemberian perlakuan. Pada pengurangan analisa heterozigot dengan mikrosatelit PCR pada pemotongan mikro jaringan prostat, tampak hilangnya kromosome 8p pada BPH. Namun demikian frekuensi kehilangan kromosome 8p agak rendah, yang dapat diterangkan dengan jumlah sel stroma yang terkontaminasi, dianggap bahwa perubahan genetik terjadi pada sel epitel. Perubahan genetik lainnya sering terlihat pada Ca prostat, seperti hilangnya allela kromosome 10 p-q, 13q, dan 16q.(10)

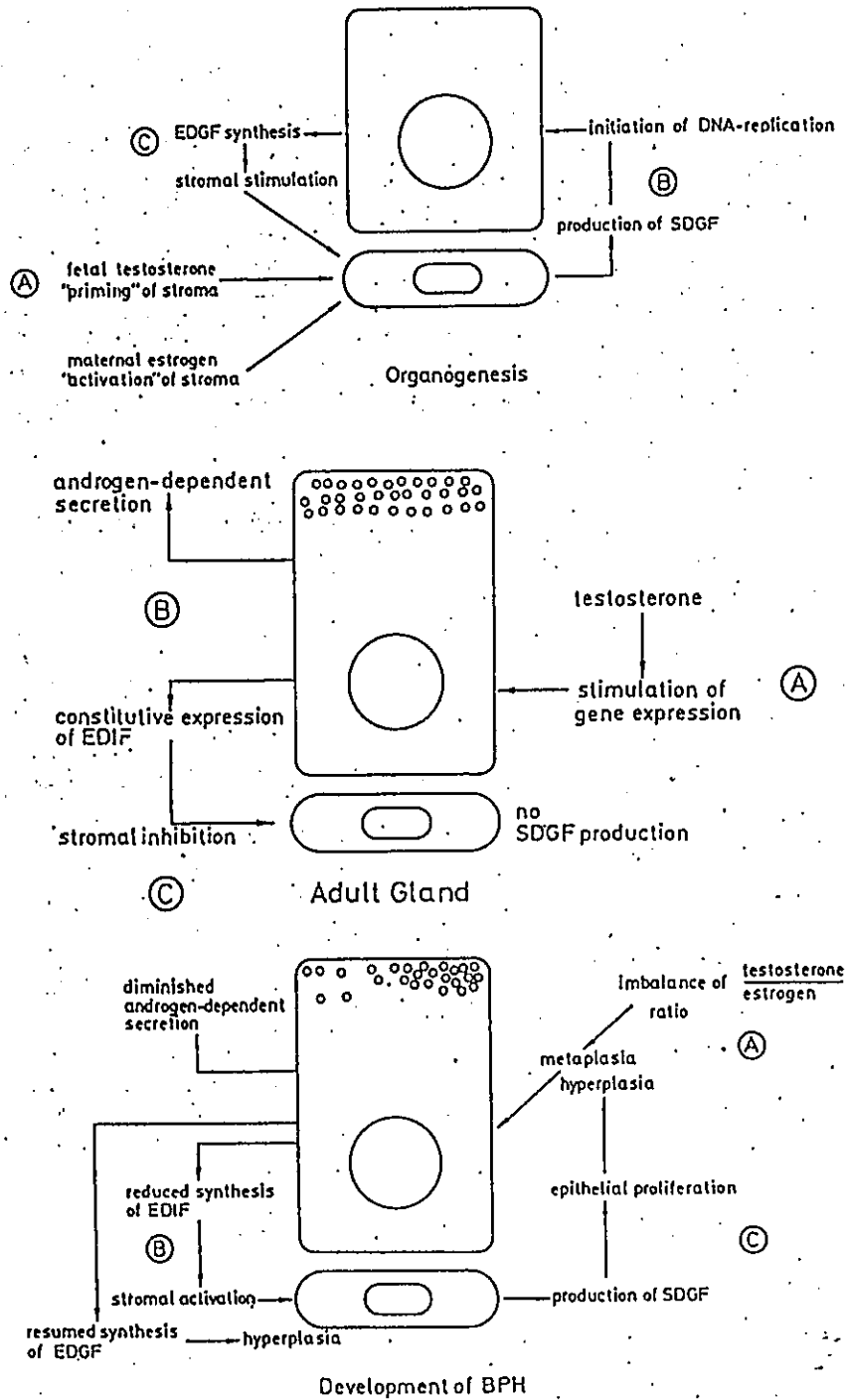
5. Adrenergik reseptor.

Salah satu gejala klinik yang dominan pada BPH adalah obstruksi infra vesikal yang dapat dibagi menjadi

komponen dinamik dan komponen mekanik. Obstruksi mekanik berhubungan dengan jaringan hiperplasia yang menekan uretra. Obstruksi dinamik disebabkan oleh peningkatan tonus otot polos prostat yang diatur oleh sistim saraf otonom. Belakangan ini penggunaan alfa adrenergik antagonis untuk meringankan obstruksi urin telah mendapatkan perhatian. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa prostat mengandung alfa I dan alfa II adrenergik reseptor (alfa I AR dan alfa II AR), alfa I AR menyebabkan kontraksi otot polos prostat. Sub tipe alfa I AR diidentifikasi diantara alfa IA adrenergik, alfa IB adrenergik dan alfa IC adrenergik reseptor dan selanjutnya menunjukkan bahwa alfa IC AR adalah sub tipe yang paling dominan pada prostat. Adrenergik reseptor merupakan kelompok yang lebih besar dari gabungan reseptor G protein. Rangsangan pada reseptor ini akan mengaktifkan signal aliran yang menghasilkan respon selluler yang spesifik. Hal itu dapat dibuktikan bahwa rangsangan dari reseptor alfa adrenergik oleh epinefrin dan nor epinefrin tidak hanya mengakibatkan kontraksi tetapi juga berpengaruh pada pertumbuhan sel epitel. Pada kultur hepatosite tikus menunjukkan aktifitas alfa I adrenergik merangsang sistim DNA. Diduga sel otot polos berperan dalam pengaturan proliferasi sel epitel, kemungkinan melewati jalur adrenergik reseptor. Dan ini diperberat oleh perbedaan tonus otot polos sistim duktus pada

prostat. Pada bagian distal dari duktus prostat hanya terdapat satu lapis sel otot polos dan sel epitel pada daerah yang berproliferasi tinggi. Pada daerah proksimal dari duktus prostat terdapat 4 - 5 lapis sel otot polos dan sebagian besar dari sel epitel dengan apoptosis rendah. Ditunjukkan bahwa sejumlah fibroblast jarang didistribusikan ke dalam sistim duktal, dan juga kadar androgen sama pada daerah tersebut. Berbagai penelitian membuktikan bahwa androgen menyebabkan produksi faktor mitogenik dari fibroblast yang dapat meningkatkan pertumbuhan sel epitel dan dapat menghambat sel otot polos. Ketidak seimbangan antara proses rangsangan dan hambatan dapat menghasilkan gangguan proliferasi yang menyebabkan BPH. Dengan demikian di dalam prostat dapat terjadi komplikasi keseimbangan antara rangsangan pertumbuhan dan hambatan pertumbuhan, sehingga prostat merupakan organ yang androgen dan estrogen dependen, yang bersama sama mengatur pertumbuhan normal prostat dan memelihara ukuran tertentu dari prostat. Pada perkembangan BPH dapat dibuktikan bahwa terdapat kenaikan faktor rangsangan seperti EGF dan FGF, juga penurunan TGF beta yang menyebabkan ketidak seimbangan yang menyebabkan pembesaran prostat.(11)

Gambar 8:



Terapi

Meskipun banyak kemajuan yang telah dicapai untuk memahami faktor interaksi yang kompleks menyangkut perkembangan BPH, terapi hormonal dan non hormonal tidal dapat menggantikan terapi operatif pada kebanyakan penderita BPH, oleh karena efek sampingnya yang banyak.

A. Terapi non hormonal

1. Calsium antagonis

Calsium antagonis dengan efeknya pada otot polos vesiko uretral dapat diharapkan mempunyai efek pada instabilitas bladder. Yaitu dengan efek yang bermanfaat dengan pemberian Nifedipin 10 mg. Bahkan calsium antagonis (nifedipin, verapamil, diltiazem) mempunyai potensi vasodilatasi yang dapat digunakan untuk terapi penyakit kardiovaskuler.

Pada penelitian pengobatan hiperrefleksi detrusor (neurogenik) karena detrusor hiperaktifitas, obat ini dapat digunakan secara efisien sampai saat ini (trospium chlorida, oxy butyine chlorida, propiverin, emepromium bromide). Penggunaan obat ini pada obstruksi vesiko uretral seperti BPH tidak dianjurkan , karena menyebabkan

retensi urin yang komplet. (12)

2. Alfa adrenergik bloker

Pada penelitian invitro yang dilakukan oleh Caine tampak bahwa alfa adrenergik reseptor yang terdapat pada prostat manusia ada di kapsul dan bladder neck. Pada penderita retensi urin oleh karena BPH dapat dilihat setelah pengobatan dengan simpatomimetik dan dapat dikurangi dengan alfa adrenergik bloker. Hal ini diduga karena stimulasi alfa adrenergik merupakan suatu faktor yang berpengaruh pada BPH.

Furuya pada penelitiannya dengan mengamati tekanan intra uretral mendapatkan 40% dari tekanan uretra total pada BPH adalah karena tonus alfa adrenergik. Dari alfa bloker yang ada (phenoxy benzamine, phentolamine, prazosin, nicergoline, thyxamine), phenoxy benzamine lebih banyak diteliti. Phenoxy benzamine adalah non kompetitif alfa I dan alfa II reseptor bloker. Pada penelitian dengan double blind placebo controll trial, pemberian phenoxy benzamine 10 mg 2 kali/ hari selama 6 bulan memberikan efek pengecilan prostat pada BPH yang dikaitkan dengan gejalanya pada 75% kasus. Lebih dari itu meningkatnya parameter tekanan waktu kencing, kenaikan kapasitas buli dan penurunan tekanan uretra dapat terlihat, sedangkan

kontraksi detrusor yang tidak stabil dapat dihambat. Efek samping tercatat pada 30 - 46% dari penderita (hipotensi, refleks tachikardi, kelelahan, pusing, ejakulasi retrograde). Problem utama pada pemberian phenoxy benzamine adalah kemungkinan karsinogenik , yang ditunjukkan pada percobaan tikus, meskipun bukti secara klinik tidak dilaporkan secara luas.

Di USA dan Perancis phenoxy benzamine direkomendasikan secara terbatas dalam pengobatan disfungsi neurogenik bladder. Pada pemberian alfuzosin dan terazosin (merupakan suatu prazosin analog) dengan dosis 7,5 - 10 mg / hari selama 6 bulan akan meningkatkan peak flow rate 2,3 ml / detik. Obat tersebut sering digunakan dalam terapi hipertensi agaknya merupakan alternatif yang baik disamping phenoxy benzamine, karena mempunyai yang selektif terhadap alfa I reseptor dan lebih sedikit efek sampingnya. Phentolamine (Regitine) sangat jarang dipakai karena sangat jelek absorpsinya pada pemberian oral. Nicergolin akan meningkatkan simptom iritatif secara signifikans yang lebih dibandingkan dengan placebonya dengan peak dan mean flow rate meningkat 50 % dan 70 % secara berturut turut, tidak didapatkan efek samping. Kesimpulan konsep dinamik dan mekanik pada BPH agaknya beralasan dan alfa adrenergik bloker dapat diterima.(11,13)

3. Agent yang menurunkan kolesterol

Telah banyak diketahui bahwa sekresi prostat dan glandulanya berisi juga kolesterol.

Goldstein mendapatkan bahwa kandungan kolesterol pada BPH 2 kali lebih banyak dibandingkan dengan non hiperplasi. Diperkirakan bahwa produksi kolesterol dan metabolismenya merupakan faktor etiologi di dalam perkembangan BPH dan beberapa peneliti mengevaluasi efek obat-obat yang menurunkan kolesterol pada pertumbuhan prostat. Studi eksperimental menunjukkan bahwa antibiotik antifungal makrolide polyene (Candicidin, Amphotericine B, Nystatin) secara signifikan menurunkan konsentrasi kolesterol serum dari prostat dan juga volume prostat dengan sedikit perubahan histologis, karena obat-obat ini tidak diabsorpsi pada traktus gastrointestinal. Karena itu dapat disimpulkan bahwa kolesterol yang diikat oleh polyene makrolide menghambat absorpsinya pada sirkulasi enterohepatik. Mekanisme secara pasti dari efek obat-obat ini pada pertumbuhan prostat kurang diketahui. Kemungkinan metabolisme kolesterol yang berupa 5 alfa dan 6 alfa epoxy kolesterol yang diketahui mutagenik dan sitotoksik berperan dalam pertumbuhan BPH bahkan pada Ca prostat, dimana metabolisme ini ditemukan secara signifikan meningkat pada kedua penyakit tersebut (BPH maupun Ca

prostat). Dari berbagai obat yang diteliti, Candicidin nampaknya lebih efektif mengurangi volume prostat 33 - 67 % bila diberikan dengan dosis 5 - 30 mg / hari. Polyene makrolide lain seperti Amphotericine B dan Nystatin kurang berefek. Penelitian lain dengan pemberian Candicidin akan menurunkan gejala subyektif pada 86 % , kenaikan flow rate 89 % dibandingkan dengan 18 % , 17 % dan 18 % secara berturut pada placebonya. Insiden yang dilaporkan dari 60 % perkembangan miksi pada kelompok kontrol menunjukkan zat zat lain yang berperan menurunkan kolesterol dan lipid misalnya (bile acid sequestering resins) semacam cholestyramine dan colestipol. Sampai saat ini penggunaan obat obat tersebut diatas masih kontroversi.(14)

4. Phyto terapi

Ekstrak tanaman / tumbuh tumbuhan telah dicoba sejak beberapa waktu lalu untuk pengobatan BPH seperti yang dapat kita baca pada tulisan tulisan Mesir kuno abad XV SM. Phyto terapi masih sangat populer di Jerman.

Menurut laporan tentang perkembangan obat obat populer , terdapat 16 jenis phyto terapi yang digunakan pada tahun 1986. Tanaman / tumbuhan yang paling sering dipakai untuk diambil ekstraknya adalah Hypoxis rooperi, Sabal serrulatum, Pumpkin seeds dll.

Tabel 1 : Obat obat yang tersedia dan asalnya

Table 1 a Origin of "phytotherapeutic drugs" used in the management of patients with BPH

1. Hypoxis rooperi	5. Pygeum africanum
2. Herba and/or Radix urticae	6. Populus tremula
3. Sabal serrulatum	7. Echinacea purpura
4. Cucurbita pepo	8. Secale cereale (Extr. Pollin. sicc.)

Table 1 b Selection of phytotherapeutic drugs[®] available in the FRG.

Azuprostat (7, x)	Prostasal (x)
Bazoton (2)	Prostaselect (3)
Cysto Fink (4)	Prostatin (2, 4)
Cernilton (8)	Prostavigol (3)
Eviprostat (6)	Protitis Drg. (3)
Harzol (1)	Remigeron (3)
Hewesabal (2, 3, 4)	Salus Kürbis T. comp. (2, 3, 4, 7)
Nomon (4, 7)	Sito - Lande (x)
Prostaforton (7, x)	Sitosterin Delalande (x)
Prostagutt (2, 3, 6)	Sitosterin Prostata K (x)
Prostaherb N (2)	Spasmo Urogenin (3, 7)
Prosta Fink (3, 4, 7)	Triastonal (x)
Prostamed (4, 6)	Urogenin (3, 7)
Prostagalen (2, 3)	Urtica Plus (2)

Origin given in (), see table 1 a.

x: β -sitosterol, origin not stated by manufacturer

Efek yang diduga dari obat obat phyto terapi dijelaskan oleh kebanyakan pabrik karena isinya adalah phytosterol dari sitosterol yang diduga merupakan zat yang paling penting. Secara kimiawi sitosterol menyerupai kolesterol, mekanisme kerjanya tidak diketahui.

Menurut beberapa peneliti , sitosterol mempengaruhi

sintesa prostaglandin dan metabolismenya di dalam prostat. Disamping itu menurunkan gejala BPH karena efek anti inflamasi yang ditunjukkan secara eksperimental. Karena phytosterol tidak diabsorpsi dengan baik , peneliti lain menerangkan efeknya yaitu dengan menurunkan kolesterol melalui pengikatan kolesterol di dalam traktus gastro intestinal. 10 mg sitosterol / hari diperlukan untuk menurunkan 10 - 20 % kadar kolesterol plasma. Kebanyakan obat obat phyto terapi hanya berisi 10 mg / tablet. Lebih dari 175 sitosterol dikonsumsi per hari melalui intake makanan. Mekanisme kerja ekstrak Radix urticae diterangkan dengan mengurangi / menurunkan sex hormon binding globulin (SHBG). Bahkan umur berhubungan pula dengan SHBG pada laki laki dengan / tanpa simptomatik BPH. Efek langsung dari ekstrak tersebut pada jaringan prostat masih dipertanyakan. Sejumlah besar publikasi yang menerangkan efek phyto terapi pada pengobatan BPH pada stadium I dan II seperti terlihat pada tabel 2 dan 3.

Tabel 2 :

Selection of publications concerning the clinical effect of phytotherapeutic drugs in patients with BPH

kind of study	no. pts.	drug tested	"subjective improvement"	objective improvement	author	year	(ref.)
open	2000	β -sitosterol	90%	↓ res. urine 70%	Ebbinghaus	1974	[31]
double blind	50	β -sitosterol	?	pfr ↑, res. urine ↓	Ebbinghaus	1977	[32]
open	20	β -sitosterol	70%	—	Tunn	1978	[78]
open	53	β -sitosterol	98%	pfr ↑ mfr ↑	Albrecht	1981	[4]
open	20	β -sitosterol	?	pfr ↑ mfr ↑	Klingeberg	1981	[50]
open	449	β -sitosterol	83%	↓ res. urine	Rymmani	1981	[59]
open	105	ERU	75%	pfr ↑ res. urine ↓	Djulepa	1982	[28]
multicenter	114	β -sitosterol	100%	res. urine ↓ pfr ↑	Dressler	1983	[30]
multicenter	5307	sitosterol	89%	pfr ↑, res. urine ↓	Schindler	1983	[63]
multicenter	5492	ERU	61–83%	?	Tosch	1983	[77]
multicenter	4051	ERU	68%	—	Stahl	1984	[74]
multicenter	5054	β -sitosterol	86%	↓ res. urine 79,8%	Brühl	1985	[16]
double blind	147	Sem. Cucurb.	48% (29%)	? ?	Schilcher	1985	[62]
double blind	50	ERU	= placebo	pfr ↑ mv ↑	Vontobel	1985	[80]
multicenter	14574	β -sitosterol	81%	? ?	Schneider	1986	[66]
multicenter	149	ERHU	91,7%	pfr ↑ res. urine ↓	Brandstädter	1987	[14]
double blind	79	ERU	= placebo	pfr ↑ res. urine ↓	Dathe	1987	[25]
open	20	β -sitosterol	70%	pfr ↑ mv ↑ 70%	Egghart	1987	[35]
multicenter	4087	ERHU	60%	pfr ↑ res. urine ↓	Sonnenschein	1987	[72]

ERU = Extr. rad. urticae ERHU = Extr. rad. et herb. urt. mfr = mean flow rate
 pfr = peak flow rate mv = micturition volume ↓ = decrease ↑ = increase

Tabel 3:

Evaluation of phytotherapeutic drugs – controlled studies –

agents tested	n subj. improvement	obj. improvement	authors/ year/ref.
** β -sitosterol vs. placebo	50 not recorded 50	better than placebo	Ebbinghaus 1977 [32]
β -sitosterol vs. other phytopreparations	20 \approx 70%	none	Tunn 1978 [78]
* Docosanol vs. β -sitosterol	8 no difference 8	Docosanol better than β -sitosterol clin. not relevant	Flüchter 1982 [38]
* Docosanol vs. placebo	6 no difference 5	Docosanol better than placebo clin. not relevant	Flüchter 1982 [38]
* Docosanol vs. ERU	15 not better than placebo 15	not significant	Schönefeld 1982 [67]
** Docosanol vs. β -sitosterol	13 better than β -sitosterol 8	Docosanol better than placebo clin. not relevant	Walther 1982 [82]
** ERU vs. placebo	19 no difference 22	clin. not relevant	Vontobel 1985 [80]
** β -sitosteryl- β -D-glucoside vs. placebo	25 not recorded 28	none	Kadów 1986 [48]
Extr. pollin. sicc. vs. β -sitosterol	19 better 20	no difference	Horvath 1986 [47]

* study performed according to FDA guidelines (1977)

** double blind study

Perkembangan subyektif berkisar antara 60 - 80 %, tetapi angka rata rata tersebut hampir sama dengan kelompok kontrol. Peneliti dan pabrik lain mengemukakan bahwa 10 % kadar beta sitosterol D glukoside pada preparatnya sudah cukup untuk terapi penderita BOH. Sedangkan pada double blind controll trial dari kadar 0,3 mg / hari yang diberikan lebih dari 6 bulan tidak lebih baik dari placebo, kalau kriteria urodinamik dievaluasi. Kesimpulan dari penggunaan obat obat phyto terapi kurang dicoba secara ilmiah tentang efek kausal pada pertumbuhan prostat. Masih banyak kesalahan / kekeliruan dari kebanyakan substansi yang ada, kegunaannya dan mekanisme kerja pada BPH yang masih kurang dimengerti. Hanya pada beberapa preparat isinya distandarisasi yang secara percobaan klinik masih kontroversial. Masih dianggap apakah secara subyektif angka perkembangan dari gejala prostat timbul karena efek placebo. Urodinamik obyektif sampai saat ini masih jarang diterapkan dan pada seluruh penelitian , perubahan perubahan yang signifikans dari parameter parameter yang diteliti secara klinis tidak berhubungan. Penurunan ukuran prostat tidak pernah dilaporkan. Obat obat phyto terapi bisa dicoba untuk mengurangi / menghilangkan gejala BPH pada stadium I - II, tetapi tidak dapat menggantikan operasi, jika dinilai dengan kriteria urodinamik.(15)

5. Ekstrak organ

Bukti bukti penggunaan ekstrak organ yang diduga meningkatkan tonus detrusor dan meningkatkan disfungsi detrusor spincter telah banyak diketahui. Claridge tidak menemukan efek yang bermanfaat / berguna dari yang dilakukan oleh peneliti lain. Penggunaan preparat ekstrak organ Raferon terhadap sitosterol terlihat bahwa kelebihan raferon berdasarkan suatu kenaikan peak flow rate dari 9,7 - 11,6 ml / detik setelah pengobatan 6 bulan yang diinterpretasikan secara klinik sebagai suatu perkembangan yang relevan. Rata rata residual urin dalam ml pada penelitian tersebut tidak akurat karena hubungan dengan volume total sebagai suatu evaluasi yang perlu diperkirakan sebelumnya.(16)

B. Terapi hormonal

Lepasnya LHRH dari hipotalamus menyebabkan timbulnya LH pada hipofise. LH menstimulasi sel sel leydig testis untuk memproduksi testosteron. Pada sel sel prostat, testosteron dirubah menjadi dihidro testosteron (DHT) oleh enzim 5 alfa reduktase. DHT afinitasnya terhadap reseptor androgen 5 kali lebih besar dari pada testosteron.

1. LHRH antagonis.

LHRH antagonis menyebabkan menurunnya testosteron serum karena menghilangkan stimulasi LH pada sel sel leydig. Efek terhadap volume prostat sebanding dengan orchidectomi. Peters mendapatkan penurunan volume prostat 24 % pada 9 penderita yang mendapatkan Nafarelin dalam periode 6 bulan. Erie melakukan terapi terhadap 50 penderita dengan Leuprolide 1 mg / hari sub kutan untuk periode 24 minggu, penurunan volume prostat didapatkan pada 32 % dan peak flow rate nya meningkat 2,5 ml / detik (40%), efek sampingnya berupa hot fluses dan impotensi. Bosch mengukur volume prostat setelah withdrawl pemberian LHRH antagonis dan dapat membuktikan besarnya prostat kembali ke ukuran semula dalam beberapa bulan. Preparat yang sering dipakai pada pengobatan dengan golongan ini adalah Cyprosteron acetat 100 mg / hari diberikan secara oral selama 12 minggu, atau dengan pemakaian LHRH analog (Buserelin , Nafarelin) dengan dosis 0,4 mg / hari intranasal diberikan 12 - 24 minggu.(17,18,19)

3. Flutamide

Flutamide adalah anti androgen non steroid murni, mempunyai keuntungan dibandingkan dengan LHRH antagonis,

dimana efek impotensinya lebih jarang atau rendah. Sedangkan efek samping seperti ginekomastia lebih banyak didapatkan dan lebih berat. Cara kerjanya diduga secara kompetitif langsung pada intraselluler androgen reseptor protein kompleks. Penurunan volume prostat terlihat setelah pemberian flutamide selama 3 bulan yaitu kurang lebih 40%. Sedangkan dosis yang dianjurkan adalah 750 mg / hari.(20)

4. 5 alfa reseptor bloking agent

Finasteride (Proscar) cara kerjanya yang utama pada sel sel prostat adalah menghambat perubahan testosteron menjadi dihidro testosteron (DHT) oleh enzim 5 alfa reduktase. DHT kadarnya pada jaringan prostat menurun sampai 90 %, testosteron serum tetap stabil yang dapat mempertahankan libido. Obat ini mempunyai efek samping yang minimal. Studi klinis (pemberian finasteride 5 mg / hari dengan placebo kontrol) pada pengamatan 3 tahun telah dicobakan pada sejumlah besar penderita. Penurunan volume prostat nampak pada 27 %, kadar PSA menurun 50 %, maksimum flow rate meningkat 2,4 ml / detik, juga nampak penurunan gejala. (11)

5. Aromatase inhibitor

Prostat manusia juga mengandung reseptor estrogen. Estrogen umumnya terikat pada jaringan stroma, yang berperan terhadap pertumbuhan jaringan prostat meskipun mekanisme kerjanya belum dapat dimengerti secara jelas. Perubahan dari androgen menjadi estrogen dikatalisa oleh enzim kompleks aromatase. Penelitian multi senter terhadap Atamestan, suatu aromatase inhibitor memberikan hasil yang baik. Hasil penelitian prospektif dengan double blind placebo controll trial multi senter telah dicoba pada 1200 penderita. Tidak ada perubahan simptom score yang signifikan , juga peak floe rate dan volume prostat.(21)

KEPUSTAKAAN

1. Lowsley, DS : The development of the human prostatic gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder, *Am J Anat*, 13, 1972 : 299 - 349.
2. Mc Neal, JE : Origin and evolution of benign prostatic enlargement , *Invest J Urol*, 107, 1978 : 340 - 5.
3. Sugimura, Y : Morphological and histological study of testosterone induced degeneration and androgen induced regeneration in the mouse prostate, *Biol Reprod*, 34, 1986 : 973 - 83.
4. Bruchovsky, N : Hormonal effect on cell proliferation in rat prostate , *Vit Horm*, 33, 1975 : 61 - 102.
5. Griffiths, K : Endocrine dependent tumor, Eds, Voigt K-D and Krabbe C , *Publ, Raven Press, New York*, 1991 : 83 - 130.
6. Coffey, DS : Clinical and experimental study of benign prostatic hyperplasia, *Urol Clin North Am*, 17, 1990 : 461 - 75.
7. Maddy, SQ : Localization of epidermal growth factor receptor in the human prostate by biochemical and immunocytochemical methods
8. Story, MT : Influence of transforming growth factor beta I and other growth factors on basic fibroblast growth factor level and proliferation of cultured human prostate derived fibroblast , *Prostate*, 22, 1993 : 183 - 97.
9. Kyprianou, N : Expression of transforming growth factor in the rat ventral prostate during castration induced programmed cell death, *Mol Endocrinol*, 3, 1989 : 1515 - 22.
10. Carter, HB : Clinical evidence and implications of the multistep development of prostate cancer, *J Urol*, 143, 1990 : 742 - 6.
11. Caine, M : Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate , prostatic capsule and bladder neck, *J Urol*, 143, 1975 : 193 - 202.

12. Forman, A : Effect of nifedipin on the smooth muscle of the human urinary tract in vitro and in vivo , Acta Pharmacol, et toxicol, 43, 1978 : 111 - 8.
13. Furuya, S : Alpha adrenergic activity and uretral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy, J Urol, 128, 1982 : 836 - 9.
14. Goldstein, NI : Cholesterol syntesis in the prostate gland and its relation ship to benign prostatic hyperplasia, Rutger University , New York, 1975.
15. Horvath , L : Phytopharmaka therapie for benign prostate hyperplasia, Therapiew, 36, 1986 : 1686 - 96.
16. Claridge, M : Assessment of medical treatment in benign prostate hyperplasia , Springer - Verlag, New York, 1983 : 308 - 12.
17. Peters , CA : The effect of Nafarelin acetate, a LHRH agonist, in benign prostate hyperplasia, New Eng J Med, 317, 1987 : 599 - 604.
18. Eri, LM : A prospective , placebo controlled of the LHRH agonist leuprolide as treatment for patient with BPH, J Urol, 150 , 1993 : 359 - 64.
19. Bosch, RJLH : Tretment of BPH by androgen deprivation , effect on prostate size and urodinamic parameters, J Urol , 141, 1989 : 68 - 72.
20. Stone, NN : Flutamide in the treatment of BPH , Urology (suppl), 34, 1989 : 64 - 8.
21. Oesterling, JE : Aromatase inhibitor in the dog, effect on growth , function and pathology of the prostate, J Urol, 139, 1988 : 832 - 9.