

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Benign Prostate Hyperplasia (BPH) atau Pembesaran kelenjar prostat jinak sering ditemukan pada pria yang menuju usia lanjut. Gejala klinis yang muncul akibat BPH akan mengganggu aktifitas sehari-hari penderitanya. Seiring dengan harapan hidup manusia yang semakin meningkat, maka populasi manusia usia lanjut akan semakin meningkat pula, karenanya angka kejadian BPH yang berhubungan dengan *Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)* maupun retensi urin akan meningkat pula, pada tahun 2025 diperkirakan dari 5 juta penderita menjadi 9 juta penderita.¹ Penyakit ini merupakan penyakit tersering kedua di klinik urologi di Indonesia.

Penyebab BPH belum diketahui secara pasti, namun sampai saat ini berhubungan dengan penurunan kadar hormon pria yang diakibatkan proses penuaan, terutama testosteron. Hormon testosteron dalam kelenjar prostat akan diubah menjadi dehidrotestosteron (DHT). Kelenjar prostat akan membesar karena secara kronis dirangsang oleh DHT.²

Berbagai macam terapi dilakukan pada penderita BPH baik secara medikamentosa maupun operatif. Salah satu tindakan operatif yang paling sering dilakukan adalah *trans urethral resection of the prostate (TURP)*. TURP merupakan salah satu standar operasi untuk menghilangkan gejala retensi urin maupun LUTS pada penderita BPH.⁴

Komplikasi perdarahan sering terjadi pada TURP baik durante maupun post operasi dimana akan meningkatkan angka morbiditas maupun mortalitas. Pada salah satu penelitian didapatkan sebanyak 13 % penderita yang menjalani operasi TURP mengalami kehilangan darah selama periode perioperatif lebih dari 1 liter sehingga meningkatkan resiko hemodinamik yang tidak stabil dan kebutuhan akan tranfusi. Penelitian tahun 1987 di RSUP Kariadi Semarang didapatkan kadar hemoglobin mengalami penurunan antara 0,4 s/d 1,8 gr %, kemudian tahun 1992 didapatkan kadar hemoglobin mengalami penurunan antara 0,4 s/d 2,6 gr % .^{5,6}

Komplikasi yang masih tinggi yang terjadi selama dirawat maupun setelah pulang dari rumah sakit akibat prosedur TURP, terutama pada prostat dengan volume lebih dari 30 mg. Clot retensi dan hematuria yang terjadi pasca TURP akan membutuhkan perawatan yang lebih lama di rumah sakit, bahkan kadang diperlukan tindakan operasi ulang. Kemungkinan terjadinya clot retensi adalah sebanyak 6-11 % kasus.^{7,8}

Proses angiogenesis terjadi dalam BPH , dimana akan didapatkan peningkatan luas penampang pembuluh darah dan kepadatan jumlah pembuluh darah per lapangan pandang pada spesimen prostat sehingga mempermudah munculnya perdarahan pada saat tindakan TURP. Kontraksi dari vesica urinaria akan memudahkan munculnya perdarahan saat TURP. Berbagai macam usaha dilakukan agar dapat mengurangi perdarahan saat TURP, antara lain pemahaman anatomi kelenjar prostat yang baik, penerapan koagulasi yang baik durante operasi, traksi kateter, kelancaran cairan irigasi, penghentian obat-obatan yang

mempengaruhi pemanjangan waktu pembekuan maupun perdarahan. Jumlah perdarahan yang terjadi durante operasi bergantung dari lama pemakaian kateter, volume prostat, ketrampilan operator, lama tindakan, dan adanya faktor komorbiditas seperti diabetes mellitus dan hipetensi.⁹

Beberapa penelitian terus dilakukan untuk mencari faktor penghambat angiogenesis (anti angiogenik), salah satunya terapi dengan 5 α reduktase inhibitor. Terdapat dua macam agent 5 α reduktase inhibitor, yaitu Dutasteride dan finasteride. Keduanya merupakan 4-azasteroid kompetitif 5 α reduktase inhibitor. Prinsip kerja obat tersebut adalah penghambatan konversi testosterone menjadi 5 α dehidrotestosterone (DHT) yang menyebabkan pembesaran kelenjar prostat.^{10,11} Hematuria yang terjadi pada BPH dapat diatasi dengan menggunakan dutasteride, dan juga berguna untuk mengurangi jumlah perdarahan saat dilakukan tindakan TURP.^{7,8} Agent 5 α reduktase inhibitor disebutkan dapat menurunkan ekspresi dari *hypoxia induced factor – 1 alpha (HIF - 1 α)* dan *vascular endothelial growth factor (VEGF)* pada jaringan sub epithelial prostat.¹³ Agen 5 α reduktase inhibitor juga dapat mencegah perdarahan spontan pada BPH. Terapi dengan obat tersebut akan mengurangi kehilangan darah saat operasi. Beberapa percobaan telah dilakukan untuk menguji efek obat tersebut dalam kaitannya dengan mengurangi vaskularisasi jaringan prostat pada BPH^(7,8,15,18).

Penelitian yang dilakukan tahun 2006 mengemukakan bahwa pemberian finasteride pada *benign prostat hyperplasia* menyebabkan penekanan yang

bermakna terhadap HIF – 1 α .¹⁴ Pemakaian kateter per urethra juga akan meningkatkan kepadatan pembuluh darah pada jaringan prostat penderita BPH.

Penelitian yang dilakukan pada prostat, dutasteride memiliki efek untuk menurunkan angka komplikasi perdarahan pada BPH dengan mekanisme pengecilan kelenjar prostat dan peningkatan stabilitas dinding pembuluh darah, dibandingkan dengan hanya menurunkan vaskularisasi.¹⁹ Pada penelitian yang dilaporkan, Finasteride akan menurunkan jumlah perdarahan dan MVD saat TURP.¹⁶ Penelitian lain didapatkan antara kelompok yang diberikan dutasteride dan plasebo 2 minggu pre operasi didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada MVD dan jumlah kehilangan darah post operasi TURP.⁷ Sedangkan pada kelompok yang diberikan dutasteride terjadi penurunan kadar *dehidrotosteron* (DHT). Kadar kehilangan *hemoglobin* (Hb) rata-rata durante operasi antara 2,15-2,55 gr % dan tidak berbeda bermakna pada kelompok kasus dan kelompok kontrol.⁷ Penelitian tahun 2004, didapatkan bahwa Dutasteride lebih menurunkan kadar DHT bila dibandingkan dengan finasteride.¹⁷ Pada penelitian lain tahun 2004; pemberian finasteride sebelum dilakukan TURP terjadi penurunan Hb lebih minimal dan pasien tidak memerlukan tranfusi dibandingkan kelompok kontrol (tanpa finasteride).²⁰ Oleh karena pada penelitian sebelumnya dutasteride memberikan efek penurunan kadar DHT yang lebih baik dibandingkan finasteride sehingga obat ini dipilih untuk digunakan untuk penelitian ini.

Angiogenesis mempengaruhi perkembangan suatu BPH, sehingga terapi anti angiogenik akan bekerja langsung pada endothel pembuluh darah, menghambat

produksi maupun aksi dari pro angiogenik peptida dari sel tumor, dan juga akan memperkuat ekspresi inhibitor angiogenesis dalam tumor. Beberapa mekanisme dari 5α reduktase inhibitor telah disebutkan antara lain reduksi *androgen dependent angiogenic growth factors*, seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), reduksi *sub urothelial microvessel density*, penurunan aliran pembuluh darah yang menghasilkan pengecilan kelenjar prostat, dan menginduksi apoptosis.¹⁰ Angiogenesis akan memfasilitasi pertumbuhan sel tumor dengan menyediakan oksigenasi pada tumor dengan melalui berbagai tahapan, termasuk proliferasi sel endothel, motilitas dari sel endothel melalui matrix ekstraseluler sehingga akan terjadi stimulasi angiogenik, dan diferensiasi kapiler.²¹

Teh hijau merupakan salah satu terapi lain untuk menekan angiogenesis. Penelitian yang dilakukan untuk melihat efek teh hijau dalam menekan angiogenesis. Dalam teh hijau ditemukan 1 jenis komponen Epigallocatechin gallate (EGCG) yang terbukti mencegah pertumbuhan pembuluh darah pada hewan coba. Pada peminum teh hijau didapatkan konsentrasi EGCG yang cukup efektif. Penghambatan pertumbuhan tumor oleh teh hijau melalui mekanisme supresi dari pertumbuhan pembuluh darah.²²

EGCG bekerja menghambat *urokinase* dan aktivasi dari *tyrosin kinase*, dimana fungsi dari kedua enzim tersebut sebagai aktivasi growth factor seperti VEGF, EGF, dan FGF.²³ Terapi tumor prostat dengan EGCG dengan ion besi menghilangkan peningkatan transkripsi yang dimediasi HIF – 1 α yang tampak pada terapi tunggal dengan EGCG.²⁴ Dutasteride akan menghambat perubahan testosteron

menjadi dehidrotestosteron (DHT), sehingga akan menurunkan aktifitas androgen yang akan menurunkan aktifitas *growth factor*.

Berdasarkan literatur yang ada maka dapat disimpulkan bahwa teh hijau dan dutasteride memiliki efek sinergisme dalam hal menghambat angiogenesis. Kedua agen tersebut akan bersama-sama menurunkan aktifitas dari HIF - 1 α , sehingga akan menghambat pertumbuhan sel endothel kapiler, sehingga angiogenesis akan berkurang sehingga vaskularisasi prostat diharapkan akan berkurang. Salah satu parameter dalam menilai efektivitas kedua obat tersebut dalam mengurangi kepadatan pembuluh darah dan luas pembuluh darah setelah pemberian agen tersebut adalah mengukur selisih penurunan kadar hematokrit.

Berdasarkan beberapa pernyataan tersebut di atas, maka dibuat perumusan masalah sebagai berikut :

1.2. Rumusan Masalah

1.2.1. Rumusan masalah umum

Apakah Kombinasi dutasteride dan teh hijau dapat mengurangi penurunan hematokrit dan ekspresi HIF - 1 α dibandingkan pemberian dutasteride, teh hijau, dan placebo secara tunggal pada pasien BPH yang dilakukan TURP?

1.2.2. Rumusan masalah khusus

1. Apakah Kombinasi dutasteride dan teh hijau dapat mengurangi ekspresi HIF - 1 α dibandingkan pemberian dutasteride, teh hijau, dan placebo secara tunggal pada pasien BPH yang dilakukan TURP?
2. Apakah Kombinasi dutasteride dan teh hijau dapat mengurangi penurunan hematokrit dibandingkan pemberian dutasteride, teh hijau, dan placebo secara tunggal pada pasien BPH yang dilakukan TURP?

1.3. Orisinalitas Penelitian

Penelitian-penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya :

Penulis	Judul / Penerbit	Hasil
Crea G, Sanfilippo G	Pre-surgical finasteride therapy in patients treated endoscopically for BPH, <i>Urologia Internationalis</i> , 2005, 74 : 51 – 3	Pemberian 5 alfa reduktase inhibitor sebelum dilakukan TURP berakibat penurunan Hb lebih minimal dan tidak diperlukan terapi tranfusi dibandingkan kelompok kontrol
Canda AE, Mungan MU, Yilmaz O	Effect of finasteride on the vascular surface density, number of microvessels and vascular endothelial growth factor expression of the rat prostate. <i>Int Urol & Nephrol</i> Vol 38(2), July 2006:275-80	Efek menurunkan angka komplikasi perdarahan pada BPH dengan mekanisme pengecilan kelenjar prostat dan peningkatan stabilitas dinding pembuluh darah, dibandingkan hanya menurunkan vaskularisasi
Hahn RG, Fagerstrom T	Blood loss and post operative complications associated with TURP after treatment with dutasteride.	Didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada MVD dan jumlah kehilangan darah post TURP antara

	BJU Int. 2007, Vol. 99 : p. 1511-28	kelompok yang diberi dutasteride dan placebo 2 minggu pre-operasi TURP
Lekas E, Bergh A, Damber JE	Effects of finasteride and bicalutamide on prostatic blood flow in thre rat. BJU int 2000;85:962-5	Finasteride akan menurunkan jumlah perdarahan dan MVD saat TURP
Lekas AG, Lazaris AC, Chrisofos M, Papatsoris AG, Lappas D, Patsouris E, Deliveliotis C.	Finasteride effects on hypoxia and angiogenetic markers in benign prostatic hyperplasia.Urology. 2006 Aug;68(2):436-41.	Pemberian finasteride pada <i>benign prostatic hyperplasia</i> secara statistik bermakna dalam menurunkan MVD, VEGF, dan HIF-1 alpha tergantung lama pemberiannya
Ku JH, Shin JK, Cho MC, Myung JK, Moon KC., Paick JS.	Effect of dutasteride on the expression of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor and microvessel density in rat and human prostate tissue. Scand J Urol Nephrol. 2009;43(6): 445 – 53.	Ekspresi HIF-1 alpha dan VEGF in prostat tikus ditekan oleh dutasteride
Cao Y, Cao R	Angiogenesis inhibited by drinking tea, Email : yihai.cao@mtc.ki.se	Pertumbuhan pembuluh darah pada hewan coba terbukti dapat dicegah oleh teh hijau
Fassina G, Vene R, Morini M	Mechanism of inhibition of tumor angiogenesis and vascular tumor growth by epigallocatechin gallate, Clinical Cancer Research, July 15, 2004 Vol. 10 p. 4865 – 73	Penghambatan urokinase & aktivasi tyrosin kinase oleh EGCG mengakibatkan aktifitas growth factor seperti VEGF akan terhambat pula.
Thomas R., Kim MH.,	Epigallocatechin gallate inhibits HIF-1alpha degradation in prostate cancer cells. Biochem Biophys Res Commun. 2005 Aug 26;334(2):543-8.	Terapi tumor prostat dengan EGCG dengan ion besi menghilangkan peningkatan transkripsi yang dimediasi HIF – 1 alpha yang tampak pada terapi tunggal dengan EGCG

Penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Penelitian kami membandingkan pemakaian dutasteride, teh hijau dengan kombinasi dutasteride dan teh hijau pada angiogenesis kelenjar prostat. Penelitian ini belum pernah dilakukan sebelumnya.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh pemberian 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

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Membuktikan pengaruh dutasteride terhadap kadar hematokrit dan ekspresi *hypoxia induced factor – 1 alpha* (HIF - 1 α) pada pasien BPH yang menjalani operasi TURP dibandingkan dengan placebo.
2. Membuktikan pengaruh teh hijau dalam hal penurunan kadar hematokrit dan ekspresi *hypoxia induced factor – 1 alpha* (HIF - 1 α) pada pasien BPH yang menjalani operasi TURP dibandingkan dengan placebo.
3. Membuktikan pengaruh kombinasi dutasteride dan teh hijau dalam hal penurunan kadar hematokrit dan ekspresi *hypoxia induced factor – 1 alpha* (HIF - 1 α) pada pasien BPH yang menjalani operasi TURP dibandingkan dengan placebo.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Pengembangan Ilmu

1. Memberikan informasi dan menambah wawasan bagi kalangan medis mengenai efektifitas obat dutasteride dan teh hijau dalam kaitannya dengan hematuria yang berkaitan dengan prostat
2. Dapat digunakan sebagai referensi penelitian selanjutnya dalam kaitannya dengan proses angiogenesis pada jaringan prostat

1.5.2. Aplikasi Praktis

1. Bila terbukti dapat digunakan untuk mengurangi komplikasi perdarahan yang terjadi saat tindakan TURP atau prostatektomi
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan bahwa 5α reduktase inhibitor maupun teh hijau merupakan obat anti angiogenik pada kelenjar prostat
3. Dapat menurunkan angka morbiditas maupun mortalitas yang disebabkan oleh perdarahan pada saat TURP.