

BAB 2

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

2.1. Epidemiologi

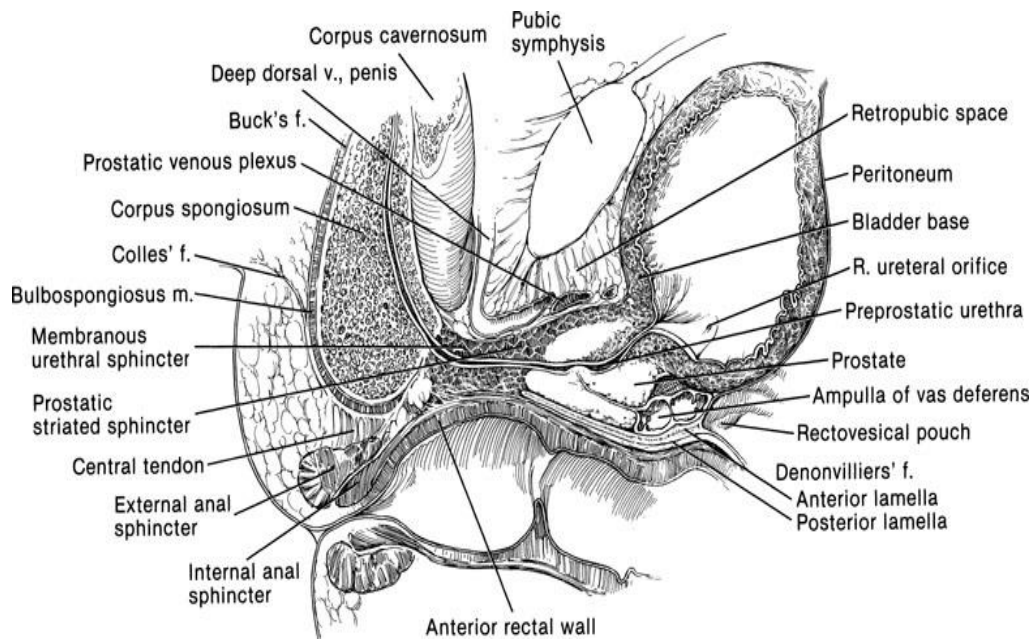
Angka prevalensi BPH berdasarkan umur didapatkan dari autopsi, pada usia 41-50 tahun sebanyak 20 %, 50-59 tahun sebanyak 50 %, pada usia 60-69 tahun meningkat 70 %, dan 70-79 tahun sebanyak 90 %.² Angka di Indonesia bervariasi 24-30 % dari kasus urologi yang dirawat pada beberapa rumah sakit. Rentang waktu 1994-1997 sebanyak 462 kasus di RS Cipto Mangunkusumo Jakarta, sedangkan sebanyak 1038 kasus tercatat di RS Hasan Sadikin Bandung selama kurun 1976-1985. Sebanyak 1.948 kasus BPH pada periode 1993-2002 di RS Dr. Soetomo Surabaya. Jumlah yang menjalani operasi sebanyak 293 pasien, rawat inap 229 pasien, dan rawat jalan 1220 pasien di RS Dr Kariadi Semarang, selama periode tahun 2008-2010.³ Selama periode Januari 2005 hingga Desember 2005 di RS Dr. Soetomo Surabaya didapatkan 123 penderita yang dilakukan prosedur TURP. Total 123 penderita tersebut, didapatkan 70 penderita dengan retensi urin, dan 53 penderita dengan LUTS.⁴ Sekitar usia 25 tahun pembentukan nodul pembesaran prostat ini sudah mulai tampak dan angkanya sekitar 25 %. Sekitar usia 60 tahun pembesaran prostat terlihat pada sekitar 60 namun gejala baru dikeluhkan pada sekitar 30-40 % penderita, sedangkan pada usia 80 tahun akan terlihat angka sebesar 90 % dimana sekitar 50 % sudah mulai memberikan gejala LUTS.²

2.2 Struktur Prostat

Prostat merupakan organ kelenjar yang terdiri dari jaringan glanduler dan fibromuskuler, yang terletak di sebelah kaudal buli, berbentuk konus terbalik. Prostat disusun oleh 30 % elemen stroma fibromuskuler dan 70 % elemen kelenjar. Elemen stroma ini disusun oleh kolagen dan banyak otot polos dan selanjutnya akan bergabung dengan kapsul. Kapsul tersebut mengelilingi kelenjar prostat dan masuk ke dalam kelenjar prostat, serta akan berkontraksi selama ejakulasi dengan mengeluarkan sekret kelenjar prostat ke dalam urethra. Prostat sendiri memiliki 2 buah kapsul yaitu *true capsule* dan *false capsule*. *True capsule* yang terdiri dari lapisan fibromuskuler dan *false capsule* yang merupakan bagian dari lapisan visceral fascia endopelvic. Kelenjar prostat memiliki berat normal 20 gram dengan ukuran panjang 2,5 cm ,lebar 3-4 cm dan tebal 2-3 cm.^{25,26,27}

Prostat mempunyai permukaan sisi anterior, posterior, dan lateral dengan bagian penyempitan pada puncak inferior dan meluas pada sebelah superior dan berhubungan dengan buli. Bagian lateral prostat, disangga oleh bagian pubococygeal dari muskulus levator ani dan berhubungan langsung dengan fascia endopelvic. Bagian caudal dari titik temu antara *fascia endopelvic parietal* dengan *fascia endopelvic visceral*, fascia pelvis dan kapsul prostat terpisah dan ruangan di antara keduanya diisi oleh jaringan lemak areolar dan di lateral dari pleksus vena dorsalis. Selama operasi radikal prostatektomi retropubik, fascia endopelvic harus dipisahkan ke lateral untuk menghindari trauma pada pleksus venosus. Nervus kaverosus berjalan di sebelah posterolateral dari prostat, di dalam *fascia endopelvic parietal*

(fascia prostatika lateral) ²⁶ Bagian urethra pars prostatika berjalan di tengah dan sepanjang prostat dan biasanya dekat dengan permukaan anterior prostat dan membentuk sudut 35° di daerah verumontanum. Sudut ini memisahkan urethra pars prostatika menjadi segmen proksimal (pre prostatika) dan segmen distal (prostatika) dimana keduanya mempunyai perbedaan baik secara anatomi maupun fungsional. Penebalan terjadi pada otot polos sirkuler di sisi proksimal dan membentuk sfingter urethra interna.

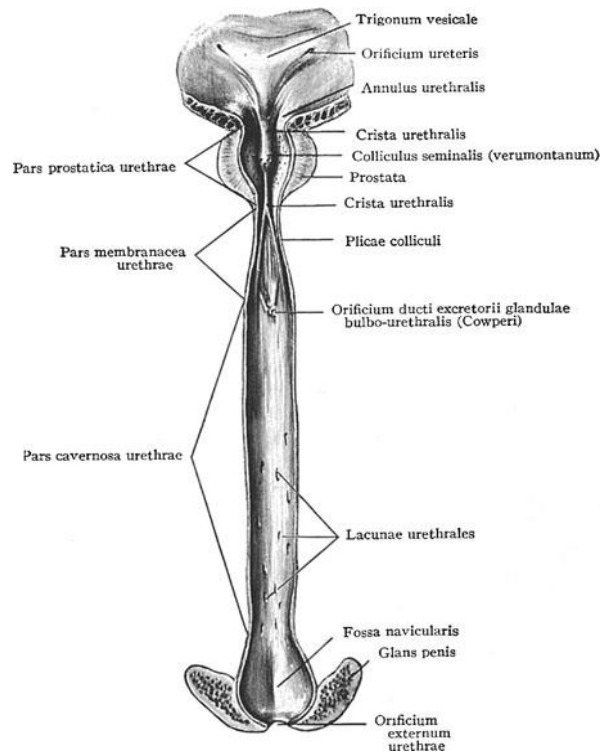


Gambar 1. Potongan sagital dari prostat dan urethra pars membranasea, menggambarkan hubungan prostat dengan struktur pelvis yang lain (Diambil dari Anatomy of the lower tract & male genitalia. In : Campbell'sUrology 8th ed, 2002)²

Kelenjar periurethral terdapat diantara serat otot polos longitudinal dan diliputi oleh sfingter pre prostatika,. kelenjar ini hanya merupakan kurang dari 1 %

dari elemen sekresi prostat.²⁸ Urethra pada bagian ini dilapisi oleh epitel transisional. Epitel tersebut meluas ke dalam duktus prostatikus. Bagian luar dari epitel urethra ini dikelilingi oleh otot polos longitudinal dan otot polos sirkuler. Sepanjang urethra pars prostatika ini terdapat lipatan dari urethra yang disebut crista urethralis, bagian ini berada pada permukaan posterior dan tepat berada pada garis tengah. Sisi lateralnya didapatkan cekungan yang membentuk sinus prostatika berfungsi sebagai tempat drainase dari kelenjar.^{29,30}

Setelah melewati sudut urethra, seluruh elemen kelenjar prostat yang utama masuk ke dalam urethra pars prostatika. Pelebaran dan penonjolan pada sisi dinding posterior Crista urethralis disebut sebagai verumontanum. Apex verumontanum ini didapatkan adanya celah kecil yang merupakan orificium dari utrikulus prostatikus dan dapat dilihat pada saat sistoskopi. Utrikulus ini merupakan sisa dari duktus mullerian. Salah satu sisi dari orificium utrikulus akan dapat ditemukan adanya dua buah pintu keluar yang kecil dari duktus ejakulatorius. Duktus ini dibentuk dari pertemuan antara vas deferens dan vesikula seminalis dan memasuki prostat pada dasar di mana prostat menyatu dengan buli-buli.^{29,30}



Gambar 2. Dinding posterior dari urethra pria
(Diambil dari Anatomy of the lower tract & male genitalia. In : Campbell's Urology 8th ed, 2002)²

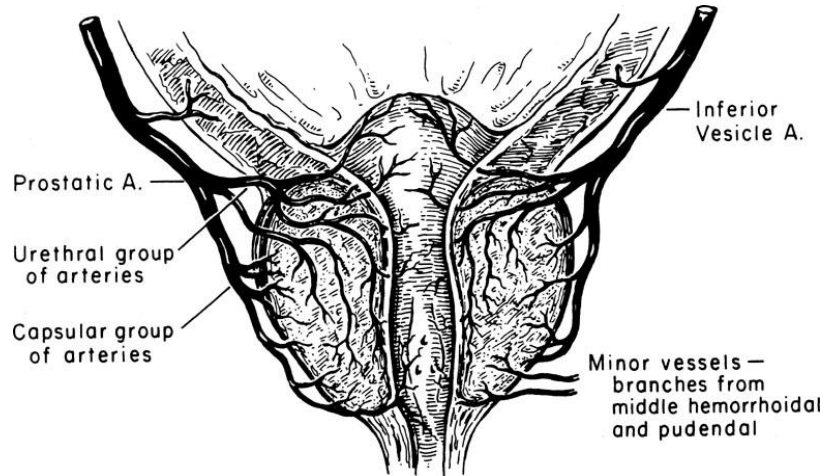
Secara garis besar struktur prostat adalah tubuloalveolar dengan cabang yang relatif sederhana dan dilapisi oleh epitel kolumnar atau kuboid. Prostat menurut McNeal dibagi atas tiga zona, yaitu zona transisional, sentral, dan perifer. Zona transisional secara normal menempati 5 % sampai 10 % dari kelenjar prostat. Zona ini umumnya menjadi tempat asal munculnya BPH dan diperkirakan 20 % dari adenokarsinoma prostat berasal dari zona ini. Zona-zona ini dapat dilihat dengan jelas dengan menggunakan USG transrektal. ^{29,30}

Zona sentral berbentuk kerucut mengelilingi duktus ejakulatorius sampai ke basis buli dan merupakan bagian 25 % dari kelenjar prostat. Zona ini diperkirakan

berasal dari duktus Wolfii dimana kelenjar ini secara imunohistokimia dan struktur memiliki perbedaan dari zona yang lain. Diperkirakan sebanyak 1-5 % adenokarsinoma berasal dari zona ini. Sedangkan 15-20 % merupakan zona campuran. Zona perifer merupakan bagian terbesar dari kelenjar prostat (70 %) dan meliputi sisi posterior dan lateral dari kelenjar. Duktus dari zona ini mendrainase sekresinya ke dalam sinus prostatika sepanjang urethra pars prostatika. Dari literatur disebutkan sebanyak 70 % adenokarsinoma prostat berasal dari zona ini.^{29,30}

2.3. Vaskularisasi Prostat

Arteri vesikalis superior mengambil peran vaskularisasi dari prostat yang paling besar. Arteri ini merupakan cabang langsung dari divisi anterior a. iliaca interna (a.hipogastrika). Arteri ini memiliki dua cabang utama untuk prostat yaitu a. Kapsular dan a.urethra. Arteri urethra masuk menembus *prostatovesiko junction* pada sisi posterolateral dan berjalan ke dalam menuju urethra. Arteri ini mencapai leher buli pada posisi jam 1 sampai jam 5 dan jam 7 sampai jam 11, dengan cabang yang paling besar berada pada sisi posterior. Setelah itu, arteri ini kemudian berjalan ke kaudal sejajar dengan urethra untuk mensuplai kelenjar periurethra dan zona transisional. Pada kasus hiperplasia prostat, arteri ini memberikan vaskularisasi utama, sehingga perdarahan yang paling sering muncul adalah pada daerah leher buli saat dilakukan enukleasi atau reseksi, khususnya pada posisi jam 4 dan 8, sedangkan cabang yang kedua (a. kapsular) berjalan bersama n. Kavemosus dan pada sisi posterolateral dari prostat.^{29,30}



Gambar 3. Vaskularisasi dari prostat
(Diambil dari Anatomy of the lower tract & male genitalia. In : Campbell's Urology 8th ed, 2002)²

Pleksus pudendus terletak di antara true capsule dan false capsule dan memberikan sistem vena dari prostat. Sisi anterior pleksus ini menerima darah dari v. dorsalis penis, sebelah superior menerima darah dari v. vesikalis dan sebelah posterior menerima darah dari pleksus venosus seminalis. Sisi posterior pleksus prostatika berhubungan dengan pleksus haemorhoidalis. Pleksus prostatika mengalirkan darahnya di sebelah lateral dari ligamen true lateral dari buli melalui v. Hipogastrika menuju ke v. iliaka interna.^{29,30}

2.4. Angiogenesis

Definisi angiogenesis adalah pembentukan pembuluh darah baru. Struktur dasar pembuluh darah terdiri dari lumen sentral yang terdiri dari sel endothel yang

dilapisi oleh membran basalis. Angiogenesis yang merupakan pertumbuhan pembuluh darah baru, merupakan kompleks proses yang terdiri dari 4 tahap :

- a. Pemecahan membran basalis di sekitar pembuluh darah oleh enzim protease yang disekresi oleh sel endothel
- b. Migrasi sirkulasi sel endothel ke tempat pembentukan pembuluh darah, yang akan berproliferasi menjadi pembuluh darah
- c. Proliferasi dan diferensiasi dari sel endothel yang akan digunakan dalam pembuluh darah baru
- d. Sekresi dari *growth factor* oleh sel endothel , yang akan menyokong sel perisit dan otot polos yang akan membentuk membrana basalis. Sel-sel penyokong dan membrana basalis berperan penting dalam fungsi dan stabilitas dari pembuluh darah baru tersebut.

Pembentukan pembuluh darah baru merupakan proses yang cukup kompleks dan melibatkan interaksi dari berbagai macam tipe sel, dan memiliki peranan vital pada perkembangan embrio dan periode awal postnatal dan juga pada perkembangan tulang anak-anak.^{31,32} Proses ini terjadi pada penyembuhan luka dan siklus menstruasi, namun jarang terjadi pada jaringan orang dewasa. Merupakan proses yang berlangsung progresif untuk pembentukan pembuluh darah baru. Angiogenesis diperantarai oleh *mitogenic signaling cascade*, yang ditandai dengan peningkatan ekspresi protease, degradasi dari matriks ekstrasel pada vena, proliferasi dan kemotaksis endothelial, pembentukan pembuluh darah baru dengan pericytes, membran basalis, dan sel otot polos. Proses angiogenesis diatur oleh multiple faktor

humoral, termasuk *acid* atau *basic fibroblast growth factor*, tumor necrosis factor- α , interleukin 8, dan VEGF.³¹ Beberapa penyakit keganasan akan terjadi peningkatan proses angiogenesis.³²

Angiogenesis merupakan proses yang dinamis dan terintegrasi yang melibatkan degradasi membran basalis, proliferasi dan migrasi sel endothel, dan formasi kapiler tubulus.³¹ Perkembangan suatu tumor bergantung pada neovaskulatur sekitar tumor. Proses angiogenesis dipengaruhi oleh keseimbangan antara faktor stimulasi dan inhibitori yang dikeluarkan oleh tumor. Pertumbuhan tumor akan difasilitasi oleh proses angiogenesis dengan memberikan oksigenasi pada tumor melalui berbagai proses bertahap, meliputi proliferasi sel endotel, motilitas sel endothelial melalui matrik ekstraseluler, dan diferensiasi kapiler.³¹

Peningkatan faktor angiogenesis dan peningkatan kepadatan pembuluh darah merupakan pertanda terjadinya angiogenesis. Faktor angiogenesis dapat diukur dalam serum atau urine. Kepadatan pembuluh darah dapat dilihat secara histologis.^{31,32} Kepadatan pembuluh darah idealnya diperiksa dengan monoklonal antibodi secara teknik imunohistokimia. Cara ini dapat membedakan endotel pembuluh darah dengan memberikan warna lain dari jaringan sekitar sehingga mudah dibedakan. Beberapa cara pewarnaan telah digunakan seperti antibodi terhadap molekul *cluster of differentiation* CD 31, CD 34, dan faktor VIII atau *Von Wilbrand factor –related vascular endothelial cell antigen*.

2.5. Faktor Pengatur Angiogenesis

Faktor utama yang mempengaruhi pembentukan pembuluh darah baru adalah kurangnya oksigen atau hipoksia. Pemicu sekresi faktor pro angiogenik, terutama VEGF dan mestimulasi pembentukan pembuluh darah baru untuk memenuhi kebutuhannya. Beberapa faktor pro angiogenik yang penting termasuk fibroblast growth factor (FGF), VEGF, transforming growth factor (TGF) α dan β . Faktor penghambat angiogenesis termasuk angiostatin, endostatin, thrombospondin-1, angiopoietin-2, interferon α , dan IL-12. Peran yang pasti dari tiap faktor masih belum jelas, namun beberapa sudah terbukti melalui penelitian.

2.6. Vaskulogenesis

Terdapat 2 proses pembentukan pembuluh darah yaitu vaskulogenesis dan angiogenesis.^{25,33} Vaskulogenesis adalah pembentukan pembuluh darah baru dimana sebelumnya merupakan jaringan yang avaskular, sedangkan angiogenesis adalah pembentukan pembuluh darah baru dimana sebelumnya sudah ada pembuluh darahnya. Vaskulogenesis terutama terjadi pada embrio namun mungkin juga terjadi pada vaskularisasi pada beberapa tumor solid.²⁶ Vaskulogenesis dimulai dari stem sel yang disebut hemangioblast, yang berdiferensiasi menjadi sel hematopoietik (prekursor sel darah) dan angioblast^{27,31,32} Angioblast merupakan sel endothel primitif yang kemudian mengalami proliferasi dan diferensiasi membentuk jaringan pembuluh darah, yang disebut pleksus vaskuler primer.³¹ Pertumbuhan suatu tumor pada prostat bergantung pada angiogenesis, dan beberapa terapi difokuskan untuk

menghentikan proses tersebut. Agent anti angiogenik bekerja langsung pada sel endotel , menghambat produksi dan aksi proangiogenik peptida oleh sel tumor,memperkuat ekspresi inhibitor angiogenesis dalam tumor. Terapi antiangiogenesis merupakan antiproliferasi, dan dapat juga menginduksi apoptosis dan regresi sel tumor.

Pemeriksaan dengan mikroskopik menggunakan pembesaran lemah didapatkan gambaran berupa pembuluh darah yang banyak pada daerah *hot spots*. Jumlah daerah *hot spots* dan tingkat kepadatan pembuluh darah ini berhubungan positif dengan metastasis pada karsinoma mammae dan beberapa kanker lainnya.³⁴ Kepadatan pembuluh darah pada karsinoma buli bermanfaat memprediksi angka kematiannya.³⁵ Pendapat dari penelitian lain mengatakan tidak ada korelasi antara jumlah *hot spots* dengan survival, namun kepadatan pembuluh darah sangat berhubungan negatif dengan survival dan prognosis pada *renal cell carcinoma (RCC)*.³⁶ Konsentrasi *basic fibroblast growth factor (bFGF)* dalam serum tidak dapat membedakan prostat jinak atau ganas, namun dapat dipakai membedakan stadium lokal atau lanjut pada pasien karsinoma prostat.³⁷ Hal di atas menunjukkan bahwa proses angiogenesis juga terjadi pada BPH dan bukan hanya pada karsinoma prostat saja. Pemasangan kateter pada pasien BPH akan meningkatkan proses angiogenesis. Menurut penelitian, Jumlah pembuluh darah per 10 lapangan pandang dengan pembesaran 400 x pada spesimen jaringan prostat penderita BPH tanpa kateter urethra dengan pengecatan hematoksilin eosin adalah rerata 3,47 (0-18) sedangkan dengan kateter urethra adalah rerata 19,5 (3-43) (p=0,001).³⁸ Penelitian lain

didapatkan rerata 20,95 + 1,9 penderita BPH tanpa kateter urethra dengan mikroskop pembesaran 200 x dan pengecatan monoklonal antibodi CD34 jaringan prostat sub urethra.³⁹

Pertumbuhan dan metastasis tumor tergantung dengan angiogenesis, maka jalan terbaik pengobatannya adalah dengan memutuskan atau menghambat proses ini.³⁷ Proses angiogenesis diatur oleh keseimbangan antara faktor pemicu dan faktor penghambat.⁴⁰ Salah satu vaskular *growth factors* yaitu kelompok *vascular endothelial growth factor* (VEGF). VEGF lebih kuat dan spesifik untuk memacu perumbuhan sel endothel dan merupakan pengatur utama pada proses tersebut. Merupakan glikoprotein homodimer dengan dominasi isoform Mr 45,000.⁴¹ *Membran-bound c secreted* VEGF merupakan potent mitogen sel spesifik endothelial yang memegang peranan penting pada perkembangan dan diferensiasi organ, repair jaringan, dan fungsi reproduksi. VEGF akan meningkat pada keadaan hipoksia dan hipoglikemia. Faktor anti angiogenesis adalah faktor yang menekan proses angiogenesis normal dan mungkin dapat digunakan untuk menghentikan angiogenesis pada tumor. Trombospondin adalah protein hasil sekresi yang bereaksi dengan beberapa komponen ekstrasel dan dapat menghambat angiogenesis. Sintesis *Folkman's group* sebuah protein anti angiogenesis yang dibuat dari tumor in vivo dan memproduksi enzim proteolitik yang sebelumnya tidak diketahui dan menghambat angiogenesis. Seperti prolaktin dan fibronektin atau bahan anti angiogenik yang lebih potent seperti platelet faktor 4.⁴¹

Peran utama angiogenesis dalam pertumbuhan tumor dan metastasis karena ada pemicu angiogenesis yang menyebabkan tumor mengeluarkan beberapa faktor proangiogenik. Hipoksia adalah salah satu pemicu produksi faktor proangiogenik. Jaringan tumor mengalami hipoksia ringan tapi karena sel tumor sudah mengalami mutasi maka dia dapat bertahan dan tidak mati. Sel tumor yang mengalami mutasi dapat hidup dalam keadaan hipoksia dan memicu angiogenesis dengan meningkatkan produksi VEGF dan menurunkan produksi trombospondin. Masih banyak mekanisme lain yang belum diketahui. Mengatur proangiogenesis dan anti angiogenesis penting untuk menghentikan tumor dan mengontrol metastasis.³⁴

Tabel 1. Pro angiogenik dan obat anti angiogenik

Faktor - faktor pro angiogenik	Obat-obat anti angiogenik
<p>1. <i>Vascular Endothelial Growth factor : VEGF A, VEGF B, VEGF C</i></p> <p>Peran : stimulasi vaskulogenesis, stimulasi remodeling angiogenik, meningkatkan survival sel endotel (mencegah apoptosis sel endotel dan regresi pembuluh darah).</p> <p>2. <i>Basic Fibroblast Growth Factor (FGF) :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>FGF-1 (acidic FGF)</i> • <i>FGF-2 (basic FGF)</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Metalloproteinase inhibitors</i> 2. <i>Fumagillin analogues (AGM1470)</i> 3. <i>Group B Streptococcus toxin</i> 4. <i>Interferons</i> 5. <i>Pentosan polysulphate</i> 6. <i>VEGF blocking antibodies</i> 7. <i>VEGF receptor kinase inhibitors</i>

- *FGF-3 (int-2)*
- *FGF-4 (K-FGF)*

Peran : merangsang angiogenesis

3. *Angiopoietin (Ang-1)*

Peran : Maturasi pembuluh darah baru, pembuluh darah baru kurang peka terhadap VEGF

4. *Angiopoietin (Ang-2)*

Peran : menjadikan pembuluh darah baru lebih peka terhadap VEGF

5. *Angiostatin*

Peran : menghambat migrasi sel endotel, memacu regresi vaskularisasi tumor

6. *Endostatin*

Peran : menghambat migrasi sel endotel, memacu regresi vaskularisasi tumor

7. *Tumor Necrosis Factor (TNF) α*

8. *Thrombospondin-1*

Peran : meningkatkan apoptosis sel endothel

9. *Transforming Growth Factor (TGF) β*

Peran : meningkatkan maturasi pembuluh darah dan produksi matriks ekstraseluler

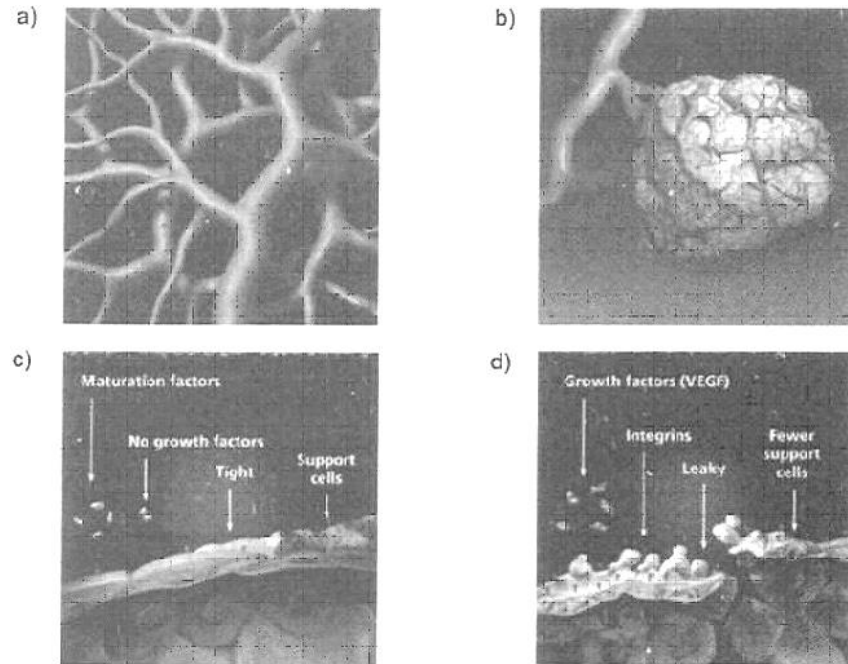
<p>10. <i>Ephrin-B2</i></p> <p>Peran : maturasi dan differensiasi pembuluh darah</p> <p>11. <i>Thymidine phosphorylase (platelet-derived endothelial cell growth factor)</i></p> <p>12. <i>Platelet derived growth factor</i></p> <p>13. <i>Scatter factor (hepatocyte growth factor)</i></p> <p>14. <i>Interleukin 8</i></p> <p>15. Protein & peptida yang lain :</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Transforming growth factor (TGF) α</i>• <i>Granulocyte colony stimulating factor</i>• <i>Angiogenin</i>• <i>Platelet activating factor</i>• <i>Proliferin</i>• <i>Substance P</i> <p>Non Peptida :</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Lactate</i>• <i>Hyaluron fragment</i>• <i>Erucamide</i>	
--	--

2.7 Reseptor Faktor Angiogenik

Ikatan reseptor spesifik yang terdapat di sel endothel memperantarai aktivitas *growth factor*. Reseptor tersebut merupakan protein transmembran dengan *tyrosine kinase* yang berperan dalam sel. Ikatan antara VEGF dengan reseptor-2 VEGF, angiopoietin 1 dan angiopoietin 2 yang terikat pada Tie2, dan ephrin-B2 terikat pada EphB4.³² Meskipun demikian, *growth factor* punya kecenderungan untuk memiliki lebih dari 1 reseptor, fungsi dari reseptor memang belum jelas, tetapi mempunyai peran dalam proses angiogenesis.

2.8. Patofisiologi Angiogenesis

Banyak penelitian mengenai mekanisme terjadinya kanker, dimana angiogenesis memiliki peran penting dalam menentukan progresivitas suatu tumor maupun keganasan hematologi^{42,43} Faktor - faktor pro angiogenik yang akan menstimulasi pertumbuhan pembuluh darah akan diproduksi oleh tumor, sehingga pembuluh darah akan memiliki fungsi dan struktur yang tidak normal (gambar 4).



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

(Diambil dari Mosaic blood vessels in tumors : frequency of cancer cells in contact with flowing blood, 2000)⁴⁴

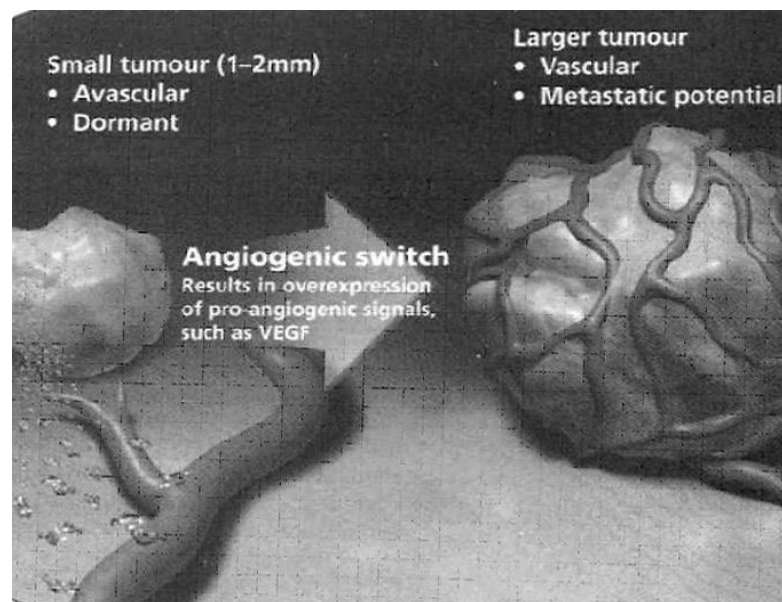
Bentuk pembuluh darah akan sebagai berikut :

- bentuk irregular (tidak beraturan)
- diameter melebar
- rapuh atau mudah berdarah
- peningkatan permeabilitas melebihi normal
- tidak selalu berhubungan dengan pembuluh darah lain^{44,45,46}

Ekspresi dari sel permukaan antigen pada sel endothel juga abnormal, jumlah sel penyokong juga lebih sedikit dibandingkan dengan sel yang normal.^{42,43} Aliran darah

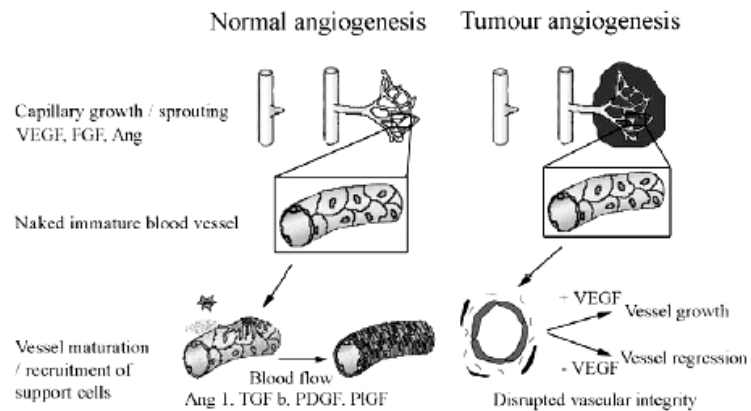
pada pembuluh darah tumor yang irregular dan tidak beraturan, mengalir lebih lambat dibandingkan normal dan kadang juga tidak beraturan.⁴² Keadaan ini menyebabkan suplai nutrisi ke sel tidak optimal. Perkembangan yang cepat dari suatu sel tumor, terutama keganasan, diakibatkan oleh kondisi kurangnya suplai oksigen dan nutrisi oleh karena meningkatnya suplai ke pembuluh darah. Kedua kondisi abnormal dari pembuluh darah tersebut akan menyebabkan kondisi hipoksia, yang akan memicu angiogenesis.

Angiogenesis pada tumor meliputi 2 fase (gambar 5). Fase pertama adalah fase avaskuler, lesi masih cenderung relatif tetap dan tidak lebih dari 1-2 mm pada diameter. Pertumbuhan cenderung masih stabil, dimana proliferasi dan apoptosis masih berjalan seimbang.⁴⁷



Gambar 5. Stimulasi angiogenesis pada tumor (Diambil dari Tumorigenesis and the angiogenic switch, 2003)⁴²

Penghambatan proses angiogenesis pada tumor xenograft pada hewan coba menggunakan agent anti angiogenik dimana beberapa akan menyebabkan regresi dari tumor dan berfungsi mencegah pertumbuhan tumor.⁴⁷



Gambar 6. Proses angiogenesis yang normal dan patologis (Diambil dari Folkman 2006, Fukumura 2007, Carmeliet 2004, Holash 1999)⁵⁸

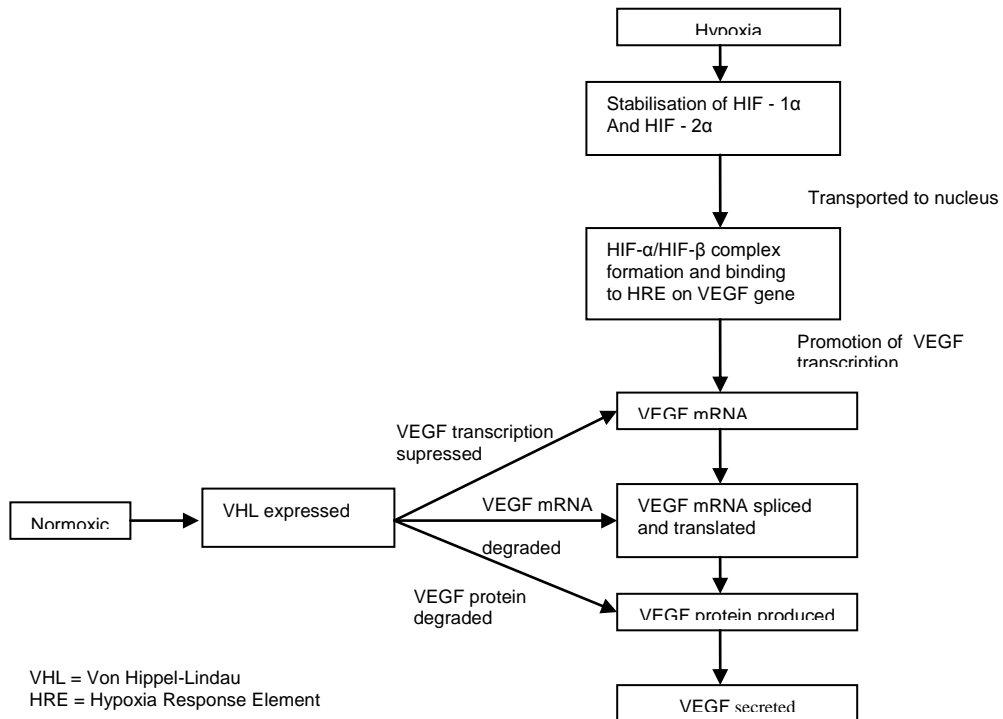
2.9 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dan Hypoxia Induced Factor 1 alpha (HIF – 1 α)

VEGF memiliki 4 fungsi utama yang menyokong proses angiogenesis dan telah dilakukan beberapa penelitian.⁴⁸ Fungsi tersebut antara lain :

- pertumbuhan dan proliferasi sel endothel vaskuler
- migrasi sel endothel vaskuler
- pematangan sel endothel melalui proses penghambatan apoptosis
- meningkatkan permeabilitas vaskuler kapiler

Ekspresi dari gen VEGF diatur oleh berbagai faktor termasuk hipoksia, pH, growth factor, transformasi seluler, hormon, dan onkogen.

Kondisi hipoksia akan merangsang ekspresi dari gen VEGF yang mempunyai peran serupa dengan produksi erythropoietin yang distimulasi oleh karena tekanan oksigen yang rendah (gambar 7). Dalam kondisi hipoksia, faktor transkripsi HIF-1 α dan HIF-2 α distabilisasi dan ditransportasi ke nukleus yang berinteraksi dengan HIF- β . Ikatan kompleks tersebut merupakan spesifik respon dari gen VEGF yang disebut dengan *hypoxia response element (HRE)*, yang menstimulasi transkripsi gen VEGF.⁴⁹



Gambar 7. Stimulasi ekspresi VEGF karena hipoksia

(Sumber : Hypoxia induced transcriptional activation and increased mRNA stability of VEGF in C6 glioma cells, 1995)⁴⁸

Konsentrasi oksigen yang rendah mengindikasikan kebutuhan akan penambahan pembuluh darah agar suplai oksigen dan nutrisi untuk pertumbuhan tumor terjaga. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa hipoksia efektif untuk up regulasi ekspresi VEGF⁵¹ dengan peningkatan transkripsi VEGF dan stabilisasi mRNA.^{50,51} Meskipun demikian, hipoksia bukan hanya satu – satunya regulator ekspresi VEGF dimana beberapa tumor diekspresikan dalam kondisi kadar VEGF yang tinggi dalam keadaan kondisi oksigen normal.⁵²

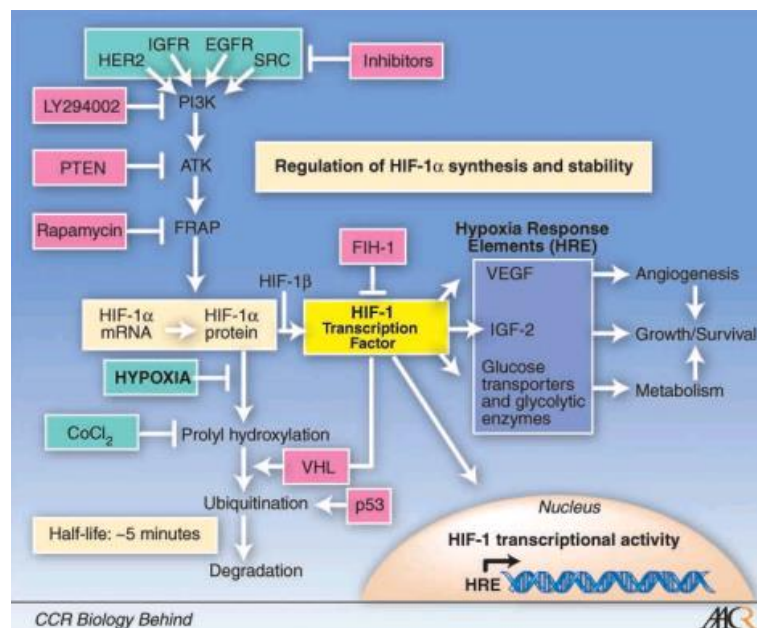
Ekspresi VEGF akan dipacu oleh onkogen⁵³ dan kondisi tumor iskemik dan nekrosis di sekitar sel normal, dimana kondisi hipoksia akan menginduksi VEGF dan gen lain yang terlibat dalam proses angiogenesis.⁵⁴

Hipoksia diduga sebagai perangsang yang paling poten dari VEGF, dan ekspresinya secara transkripsional diatur oleh HIF – 1. Peran HIF – 1 sangat penting, sebagai pengatur transkripsi genom secara luas diidentifikasi untuk hemostasis O₂ sebagai respon terhadap stress hipoksia. HIF – 1 merupakan heterodimer yang terdiri atas subunit HIF - 1 α dan HIF - 1 β , dimana merupakan dasar protein utama helix – loop – helix – Per/Arnt/Sim. HIF – 1 β diekspresikan secara konstitutif., dimana ekspresi HIF – 1 α dipertahankan pada level rendah pada kebanyakan sel dalam kondisi normal. Pada kondisi hipoksia, HIF – 1 α melepaskan degradasi proteosomal dan kemudian ditanslokasikan ke nukleus.

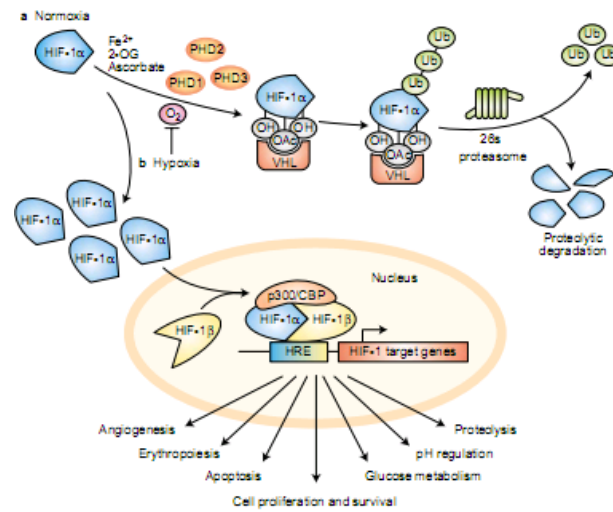
Proses yang terbentuk sebagai hasil dari penghambatan aktivitas prolylhydroxylase yang bergantung oksigen yang memodifikasi residu 564 dan 402, dan proses berikutnya diperantarai oleh sinyal – sinyal lokalisasi inti sel. Modifikasi enzimatik ini dari HIF – 1 α diperlukan untuk mengikat protein von hippel-lindau, dimana mengenali komponen dari ligase protein ubiquitin E3 yang merupakan target dari HIF – 1 α untuk degradasi proteosomal. Secara kontras terhadap pengaturan ketergantungan oksigen dari degradasi HIF – 1 α , dilaporkan faktor yang menginduksi sintesis protein HIF – 1 α melalui jalur transduksi sinyal membawa kepada reseptor tirosin kinase terhadap PI3K terhadap serine / threonine kinase AKT dan FRAP. mTOR (mammalian target of rapamycin) adalah protein kinase yang mengatur pertumbuhan sel, proliferasi sel, motilitas sel, ketahanan hidup sel dan sintesis protein dan protein jalur mTOR diekspresikan secara berlebihan pada kanker prostat primer dibandingkan dengan jaringan BPH , ekspresinya dikaitkan dengan keganasan suatu penyakit. Kehilangan gen supresor tumor homolog fosfat dan tensin (PTEN) mengindikasikan ke arah keganasan dengan aktivasi phospatidylinositol 3 – kinase (PI3K)/Akt (protein kinase B family) / jalur sinyal mTOR.^{55,101}

Pengaturan HIF – 1 melalui proline hydroxylation. (a) Pada keadaan normoksia, hypoxia – inducible factor (HIF) – 1 mengalami hidroksilasi oleh proline hydroxylase (PHD1,2 dan 3) dalam keadaan adanya O₂, Fe²⁺, 2 – oxoglutarate (2 – OG) dan askorbat. HIF – 1 yang terhidroksilasi (OH) dikenali oleh pVHL (produk dari tumor supresor gen von Hippel – Lindau), dimana,

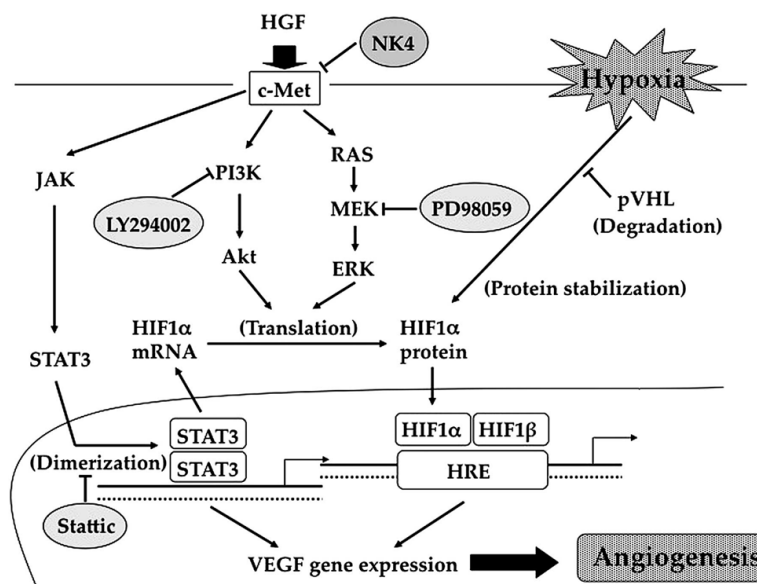
bersama dengan kompleks ligase ubiquitin multisubunit, menyentuh HIF dengan polyubiquitin; hal ini menyebabkan pengenalan oleh proteosom dan degradasi subsequent. Asetilasi dari HIF – 1 (OAc) juga meningkatkan ikatan pVHL. (b) sebagai respon terhadap hipoksia , proline hydroxilation dihambat. VHL tidak mampu lagi untuk mengikat dan menjadikan HIF – 1 sebagai target degradasi proteosomal, dimana akan membawa akumulasi dan translokasi HIF – 1 menuju nukleus. Disana, HIF -1 mengalami dimerisasi dengan HIF – 1, berikatan dengan hypoxia response elements (HREs) dalam promoter dari gen target dan merekrut kofaktor transkripsional seperti p300 / CBP untuk aktivitas transkripsional penuh. Fungsi sel diatur oleh target gen, sesuai indikasi.⁵⁷



Gambar 8. Pengaturan sintesis HIF – 1 α dan Stabilitas (Sumber : Serganova I, Humm J, Ling C et al. Tumor hypoxia imaging. Clin Cancer Res 2006;12 : 5260 – 5264.)⁵⁶



Gambar 9. Pengaturan HIF – 1 α oleh proline hydroxylation (Sumber : Carrol VA, Ashcroft M. HIF - 1 α regulation by proline hydroxlation. Expert reviews in Molecular Medicine. Vol. 7; Issue 6; 15 April 2005)⁵⁷



Gambar 10. Pengaturan interaksi HGF terhadap jalur JAK/STAT3, PI3k/Akt dan MAPK (Sumber : Matsumura A, Kubota T, Taiyoh H, Fujiwara H, Okamoto K, Ichikawa D et al. HGF regulates VEGF

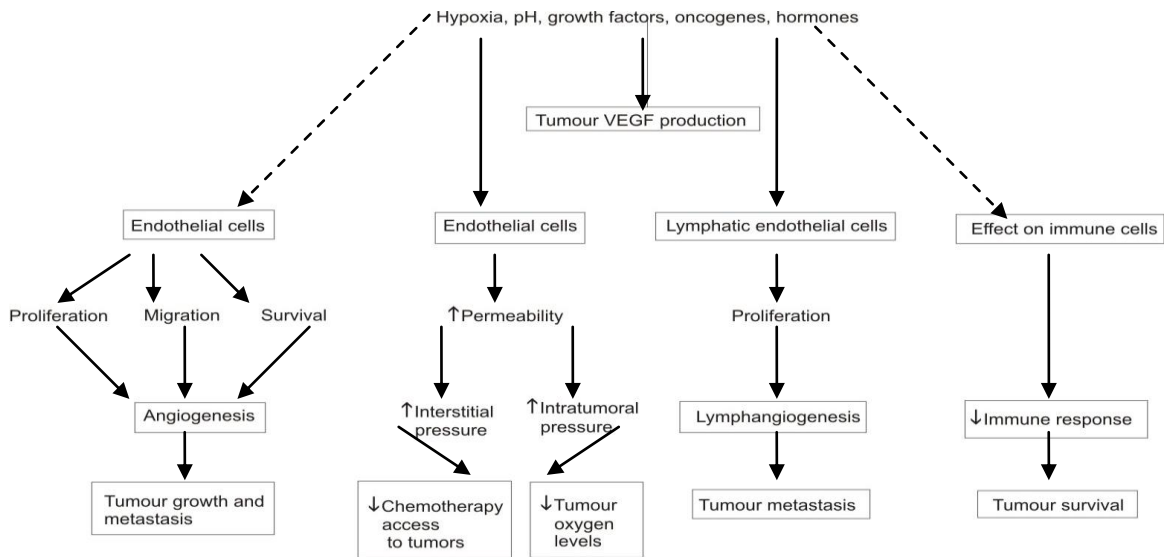
expression via the c-Met receptor downstream pathways, PI3K/Akt, MAPK and STAT3, in CT26 murine cells. International Journal of Oncology 2013;42: 535 – 542)

Hepatocyte growth factor (HGF) merupakan salah satu molekul yang menginduksi angiogenesis pada tumor. HGF merupakan ligand alami c-Met proto – oncogene yang merupakan produk dari reseptor tirosin kinase. Signal HGF/c-Met mengaktifkan banyak jalur transduksi sinyal., termasuk *phosphatidylinositol 3 – kinase (PI3K) / Akt*, *mitogen – activated protein kinase (MAPK)* dan *signal transducer and activator of transcription 3 (STAT 3)*. Aktivasi yang sinkron dari berbagai sinyal menjadi penting untuk berbagai kemampuan biologis HGF. Dalam hal menginduksi angiogenesis, HGF merangsang sel endotelial secara langsung melalui reseptor c-Met dan secara tidak langsung memfasilitasi ekspresi faktor angiogenik lainnya yang diwakili VEGF. Dimana jalur PI3K / Akt dan MAPK mengatur ekspresi VEGF melalui translasi HIF - 1 α . Pada sisi lainnya, kemampuan STAT3 untuk mengaktivasi gen VEGF sebagai aktivator transkripsional langsung. Studi terkini meloprkan bahwa pemberian signal STAT 3 juga memperkuat aktivitas transkripsi promotor HIF - 1 α dan berkontribusi terhadap upregulation HIF - 1 α mRNA.

2.10. Terapi Angiogenesis

Anti angiogenesis adalah terapi biokimia digunakan untuk menghambat proses angiogenesis. Tujuannya adalah menghambat proliferasi dan pembentukan

pembuluh darah baru, selain itu dapat merusak pembuluh darah yang ada sehingga menyebabkan nekrosis pada tumor.



Gambar 11. VEGF memiliki berbagai macam efek yang dapat untuk target terapi antikanker (Sumber : Fundamental concepts of the angiogenic process,2003)⁵⁸

Saat ini terapi angiogenesis menjadi topik penelitian yang sedang berkembang, karena pada percobaan binatang menunjukkan kombinasi obat anti angiogenik lebih efektif bila dibandingkan obat tunggal seperti pada kemoterapi.⁵⁹

2.11. Terapi pada BPH

2.11.1 Teh Hijau

2.11.1.1 Sejarah

Seduan daun teh merupakan minuman yang paling populer dikonsumsi oleh manusia di dunia setelah air.^{60,61} Sekitar 5000 tahun yang lalu tumbuhan teh (*Camellia sinensis*) pertama kali ditemukan di negeri China, kemudian meluas

sampai lebih dari 30 negara. Penguasa China bernama Shen Nung dikenal sebagai orang yang terampil, ilmuwan dan seniman. Penguasa China tersebut merasa minuman air seduhan teh lebih enak dan membuat badannya terasa lebih segar. Sejak tahun 1686 teh dikenal di Indonesia. Dokter yang berasal dari negeri Belanda dr. Andreas Cleyer membawa tanaman teh ke Indonesia (57-67 A). Perkebunan teh tumbuh dengan baik di daerah pegunungan dengan temperatur antara 13°C sampai 29,5° C. Ada 3 jenis teh yang sering dikonsumsi oleh manusia yaitu teh hijau, teh hitam, dan teh *oolong*. Ketiga jenis teh tersebut berasal dari daun teh yang sama namun komposisi kandungan materi yang berbeda. Teh hijau merupakan hasil olahan daun teh yang dipanasi dengan uap dan dikeringkan supaya *catechins* yang ada di daun tidak mengalami oksidasi.

2.11.1.2 Komposisi dan struktur kimia

Teh hijau adalah jenis teh yang tidak terfermentasi (*non fermented*) sehingga komponen spesifik yaitu catechins (derivat *catechins*; EC, ECG, EGC dan EGCG) tetap merupakan komponen terbanyak diantara senyawa *polyphenols* lainnya. Waktu fermentasi, catechins teroksidasi dan terpolimerasi menjadi *theaflavins* (TF) dan *thearubigins* (TR) berwarna coklat *pigments*. *Theaflavins* dan *thearubigins* adalah *oligomeric polyphenolic compounds* hasil dari sintesis unit-unit monomerik flavanol. *Flavanols* merupakan bahan bioaktif. Catechins paling banyak dijumpai pada teh hijau (100 g/kg daun kering teh), teh hitam paling sedikit (< 10 g/kg daun kering teh) dan *oolong* termasuk sedang (50 g/kg daun teh kering). Teh hijau mengandung semua

jenis polyphenols dan jumlahnya lebih banyak dibanding teh *oolong* dan teh hitam.⁶² Konsumsi dosis yang sama ekstrak teh hijau dan teh hitam didapatkan konsentrasi catechins plasma lebih tinggi dan berbeda bermakna ($p < 0,001$).⁶²

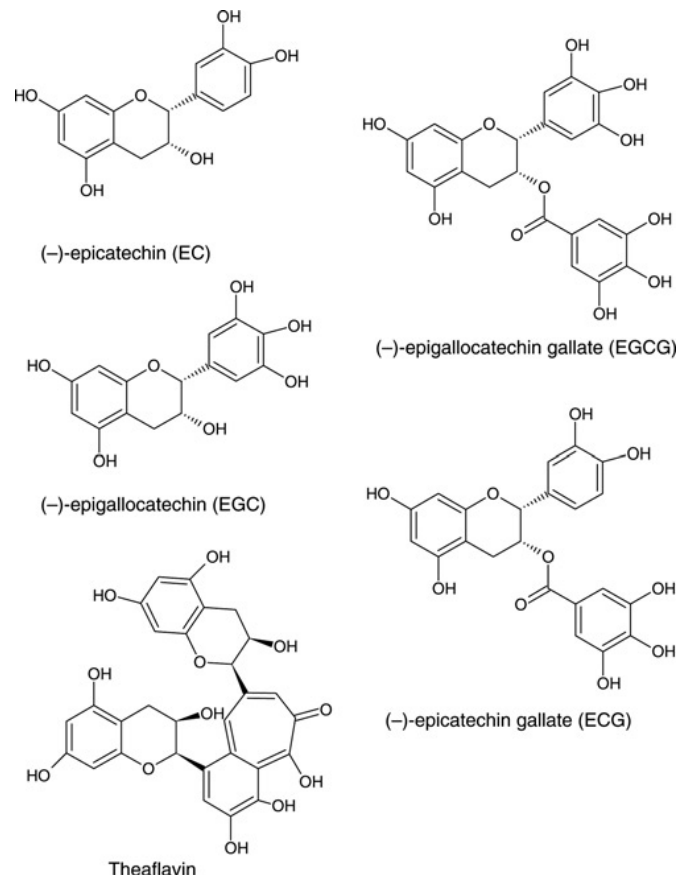
Teh hijau lebih dikenal sebagai terapi herbal dari teh yang lain karena efektifitas dari *catechins* yang tinggi untuk menetralkan radikal bebas dan *metalchelating ions*. Catechins adalah famili dari senyawa flavonoids. Flavonoids merupakan kumpulan besar senyawa phenolic (kumpulan macam-macam struktur phenolic) yang dapat dijumpai di beberapa macam tumbuh-tumbuhan apel, blackberries, kacang-kacangan, cherries, black grapes, pears, raspberries dan coklat. Namun di antara penghasil *phenolic* tersebut teh adalah penghasil *catechins* yang paling tinggi. *Gallates* dan *gallo catechins* adalah derivat *catechin* yang paling tinggi di teh terutama teh hijau.^{62,63} Penelitian epidemiologi dan eksperimental di laboratorium pada binatang maupun manusia didapatkan hubungan antara konsumsi teh hijau dengan kesehatan. Polifenol teh hijau yang diberikan topikal atau per oral pada binatang maupun manusia efektif menurunkan stress oksidatif dan reaksi inflamasi dan efektifitas tergantung kepada besar dosis yang di konsumsi. Polifenol teh hijau juga efektif untuk melindungi jaringan terhadap induksi kronik sinar ultraviolet maupun bahan kimia.⁶⁴ Beberapa mekanisme pencegahan tumorigenitas dari PFTH juga telah ditunjukkan, meliputi penghambatan lintasan transduksi yang memodulasi proliferasi dan induksi apoptosis sel pre-neoplasma. Berdasarkan hasil penelitian, PFTH dimasukkan ke dalam golongan antiinflamasi yang potensial untuk kemoprolifaksis dan pengobatan penyakit kanker, penyakit kardiovaskuler, tekanan

darah tinggi dan gangguan imunologi. Selain dari pada itu juga efektif sebagai antioksidatif, imunostimulatif dan regeneratif. Perkembangan selanjutnya, terbukti bahwa PFTH merupakan antioksidan non-toksik. Berdasarkan hasil penelitian bahwa bioavailabilitas PFTH yang lebih tinggi daripada lainnya maka the hijau dipilih untuk penelitian ini. Komposisi teh hijau dan teh hitam tertulis dalam tabel 2⁶⁰ dibawah ini.

Tabel 2. Komposisi teh hijau dan teh hitam

No.	Senyawa	Teh hijau	Teh hitam
1.	<i>Catechins</i>	30 - 42%	3 – 10%
2.	<i>Theaflavins</i>	0 %	2 – 6%
3.	<i>Phenolic acids and depsides</i>	2%	3%
4.	<i>Flavonoids</i>	2%	1%
5.	<i>Other polyphenols</i>	6%	23%
6.	<i>Methyl xanthines</i>	3 – 6 %	3 – 6 %
7.	<i>Amino acids</i>	6%	6%
8.	<i>Peptides/ protein</i>	6%	6%
9.	<i>Organic acids</i>	2%	2%
10.	<i>Carbohydrate</i>	11%	11%
11.	<i>Minerals/ash</i>	10 – 13%	10 – 13%

Reprinted from Ref. 1 Copyright CRC Press



Gambar 12. Rumus kimia teh hijau
(Diambil dari Experimental Biology and Medicine 2010, 235:659-667)⁹⁹

Senyawa polifenolik (*polyphenolic compounds*) mudah larut di air, membuat sifat spesifik teh yaitu aroma harum, rasa dan warna. Komponen 1 – 5 dari teh hijau dan teh hitam (tabel 2.1) adalah senyawa polifenolik, *catechins* 30 – 42% merupakan komponen terbesar, *Phenolic acids* dan *depsides* 2%, *Flavonoids* 2% dan *other polyphenols* 6%. Walaupun telah dibuktikan bahwa PFTH atau derivatnya merupakan antioksidan yang efektif *in vitro*, tetapi *in vivo* perlu penelitian lebih lanjut karena variabel yang berpengaruh sangat kompleks.

Catechins merupakan senyawa spesifik dari teh hijau, mempunyai beberapa derivat utama yaitu *epicatechin* (EC), *epicatechin gallate* (ECG) dan *epigallocatechin gallate* (EGCG). Kadar dari masing – masing derivat dalam teh hijau berbeda, EGCG yang paling besar dibanding EGC dan EC (20 : 3,7 : 3,1).^{60,61} (*Epigallocatechin gallate*) merupakan derivat *catechins* yang terbesar (48 – 55%) dibanding ECG (9 – 12%) dan EC (5 – 7%) di samping itu kapasitas antioksidan juga paling potensial dibanding derivat lainnya. Potensial reduksi dari EGCG sebesar 0,43 sedangkan derivat lainnya ECG sebesar 0,55 dan EC sebesar 0,57. Makin kecil potensial reduksi makin efektif peran antioksidan. Demikian juga aktivitas antioksidan berbeda, EC sebesar $2,4 \pm 0,02$, EGC $3,8 \pm 0,06$, ECG $4,9 \pm 0,02$ dan EGCG $4,8 \pm 0,06$.⁶⁴

Catechins adalah subgroup dari *flavan-3-ols*. Struktur kimia *Flavan-3-ols* tersusun dari cincin hidrokspiranone (*hydroxypyranone*) yang terikat pada cincin hidroksilated fenil (*hydroxylated phenyl*) (Gambar13). Cincin hidroksilated fenil yang biasanya disebut cincin B. *Catechins* mempunyai susunan gugus hidroksil 3,4 – OH pada cincin B, struktur ini biasanya disebut *catechol* atau *pyrocatechin*. (+)- *Catechin* {(+)-C} adalah senyawa spesifik di jumpai di teh. *Gallo catechins* (GC) juga subgroup dari *flavan-3-ol*, memiliki 3,4,5-OH tryhydroxy-subtituted di cincin B. Jumlah gugus hidroksil dari masing-masing derivat *catechins* berbeda, EC mempunyai satu grup *ortho*-dihidroksil di cincin B di karbon 3'dan 4' dan satu grup hidroksil (*hydroxyl*) pada cincin C (gambar 13). EGC berbeda dari EC yaitu pada grup trihidroksil di karbon 3', 4', dan 5' di cincin B. ECG berbeda dari EC yaitu pada *gallate moiety esterified* di karbon 3 pada cincin C, sedangkan EGCG mempunyai

keduanya yaitu satu grup trihidroksil pada karbon 3', 4', 5' di cincin B dan *gallate moiety esterified* di karbon 3 dari cincin C. Kapasitas antioksidan dari masing-masing derivat yang menyebabkan aktivitas biologi berbeda. Di antara senyawa-senyawa polifenolik teh hijau yang paling banyak gugus hidroksil adalah *epigallocatechin gallate* (EGCG).⁶⁵ Hal ini karena struktur kimia EGCG memiliki 2 grup trifenolik (*triphenolic*) yang melakukan aktifitas biologi.⁶⁶ Teh hijau yang digunakan pada penelitian in vitro maupun in vivo dalam bentuk ekstrak, komponen polifenol (PF) atau *catechins*, namun efektifitas antioksidan tergantung pada besarnya dosis EGCG yang ada dalam bahan yang digunakan, sedangkan derivat catechins lainnya (EGC dan EC) dikatakan hanya sebagai pendukung.

2.11.1.3. Bioavailabilitas Polifenol Teh Hijau

1. Absorpsi

Dalam kondisi perut kosong polifenol teh hijau lebih mudah diabsorpsi oleh mukosa usus. Absorpsi Polifenol teh hijau (PFTH) tidak hanya terjadi di intestinum tetapi juga di kolon. Absorpsinya sangat dipengaruhi oleh pH, makanan dalam usus, alkohol, rokok, enzim di empedu yang terlibat dalam metabolisme.⁶¹ Faktor-faktor tersebut yang menyebabkan variabilitas farmakokinetik inter individu dari bentuk konjugat maupun non konjugat PFTH dalam plasma darah.⁶¹ Pada manusia, kadar maksimal Polifenol teh hijau dalam plasma dicapai 2-4 jam setelah mengkonsumsi. Konsentrasi maksimal EGCG plasma dicapai setelah 4 jam dan yang paling lambat turun dengan $t_{1/2}$ hampir 7 jam.^{61,67}

Penelitian membandingkan farmakokinetik EGC, ECG, dan EGCG yang dilakukan pada 10 sukarelawan sehat, dengan dosis tunggal 1,5 mmol preparat murni EGC, ECG, atau EGCG, didapatkan konsentrasi rata-rata plasma darah dari masing-masing derivat (*conjugated plus unconjugated*) adalah EGC sebesar $5,0 \pm 0,32 \mu\text{mol/l}$, ECG $3,1 \pm 0,35 \mu\text{mol/l}$, dan untuk EGCG $1,3 \pm 0,23 \mu\text{mol/l}$. Setelah 24 jam, EGC dan EGCG plasma turun ke semula, tetapi ECG plasma masih tinggi.⁶⁸ Pada manusia, bentuk methylated ECG jauh lebih banyak daripada EGC dan EGCG, sedangkan bentuk konjugat EGCG lebih sedikit daripada EGC dan EC.⁶⁹ Untuk mempertahankan konsentrasi PFTH plasma tetap tinggi maka harus diulangi konsumsi setiap 2 jam.

2. Metabolisme

Polifenol teh hijau (PFTH) cepat dan ekstensif dimetabolisme pada manusia. Setelah meminum teh didapatkan EGCG dan EGC di saliva dan EGC di urin. Di saliva terjadi aktifitas esterase PFTH, di rongga mulut dan esophagus terjadi *degallylated* EGCG.⁶⁹ Walaupun reaksi transformasi fase I dari PFTH belum semuanya diketahui dengan jelas, reaksi fase II yang meliputi *glucuronidation*, *sulfation* dan *O-methylation* telah dilaporkan pada manusia setelah mendapat oral, intra vena, atau intra peritoneal. Enzim yang terlibat dalam metabolisme PFTH di antaranya *catechol-O-methyl transferase* (COMT), *UDP-glucuronosyltransferases* (UGT) dan *phenolsulfotransferases* (SULT). Satu penelitian pada tikus didapatkan konsentrasi dan aktifitas enzim konjugatif paling tinggi di hati serta ginjal daripada di mukosa usus kecil dan usus besar.⁷⁰

Lintasan-lintasan khusus yang dilalui proses konjugasi PFTH dapat terjadi saturasi, misalnya pada glukoronidasi dan *O-methylation* di usus kecil, menyebabkan aktifitas konjugasi tidak sebanding dengan peningkatan konsumsi PFTH. Untuk mengetahui farmakokinetik PFTH tersebut dilakukan penelitian pada sukarelawan sehat dengan dosis tunggal per oral 200, 400, 600, 800 mg EGCG, didapatkan peningkatan non konjugasi (unconjugated) EGCG dalam plasma tidak sebanding dengan peningkatan dosis EGCG yang dikonsumsi⁶⁸ Hal ini membuktikan bahwa ada saturasi pada proses konjugasi di hepar.

Polifenol teh hijau yang tidak diabsorpsi di usus kecil dan bentuk konjugasi PFTH yang dikeluarkan bersama empedu sesampainya di usus besar di metabolisme oleh bakteri yang ada di kolon. Enzim dari bakteri dapat memecah bentuk konjugasi PFTH menjadi bentuk senyawa yang lebih sederhana di kolon, selanjutnya diabsorpsi kembali dan diekskresi lewat urine.⁷¹

3. Aktifitas biologi metabolit polifenol teh hijau

PFTH didistribusi dan dimetabolisme ke jaringan secara cepat. PFTH dimetabolisme menjadi bentuk konjugasi dan sebagian kecil tidak mengalami konjugasi> Sebagian besar bentuk konjugasi PFTH dengan glucuronide/sulfate (> 80 %).Bentuk konjugasi umumnya lebih hidrofilik dan distribusinya di tubuh lebih terbatas daripada bentuk aslinya. Kemampuan antioksidan bentuk konjugasi sama dengan bentuk aslinya (*unconjugated*). Plasma darah tikus yang 6 jam sebelumnya mendapat intragastrik 10 mg EC ternyata lebih resisten terhadap oksidasi oleh radikal bebas yang dihasilkan dari induksi dengan 2,2'- azobis (2-amidinopropane)

dihydrochloride (AAPH) daripada kontrol, walaupun hanya bentuk konjugasi EC yang ada di dalam plasma.⁷¹ Sama halnya pada manusia, minum teh hijau yang mengandung kurang lebih 400 mg PFTH, didapatkan bentuk bebas (*unconjugated*) dalam plasma hanya 20 % dari total (*conjugated dan unconjugated*) tetapi kapasitas antioksidan plasma masih tetap tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa kapasitas antioksidan bentuk konjugasi masih tetap tinggi.⁷¹

Grup *ortho*-dihidroksil di cincin B dan *gallate moiety* di posisi 3 cincin C, yang keduanya berperan saling meningkatkan efektifitas mengais radikal bebas.⁷² Bentuk konjugasi dalam plasma berbeda dengan bentuk metabolit yang ada di hepar. Bentuk konjugasi PFTH plasma tidak merubah grup *ortho*-dihidroksil di cincin B dan *gallate* di cincin C sehingga aktifitas mengais superoksida tidak terpengaruh atau aktifitas antioksidan masih tetap sama. Sedangkan bentuk metabolit di hepar adalah *methylated* di posisi 3 cincin B sehingga aktifitas mengais superoksida lebih kecil.⁷³

4. Distribusi di Jaringan

Publikasi yang menjelaskan tentang mekanisme distribusi PFTH pada jaringan manusia hanya sedikit ditemukan. Polifenol teh hijau secara cepat didistribusikan dan dimetabolisme ke sel-sel tubuh. Polifenol teh hijau dapat dijumpai di semua jaringan tubuh.⁷⁴ Pada tikus setelah mendapat minum air yang mengandung 0,6 % PFTH didapatkan EGC, EC, dan EGCG terdistribusi ke semua jaringan tubuh tetapi tidak sama besarnya. EGCG paling banyak dijumpai di darah, kemudian paru dan hati.⁷⁵ Dilaporkan oleh Yang⁷⁶ pada spesimen mukosa kolon dan prostat yang mendapat teh 12 jam sebelum operasi pengangkatan didapatkan sejumlah besar

PFTH. Di dalam sumsum tulang manusia PFTH dijumpai di dalam sel benih darah.^{77,78} PFTH dijumpai di dalam sel keratinosit HaCaT manusia.⁷⁹ PFTH dalam limfosit cytotoxic (T CD8+) yang berada di jaringan tumor meningkat demikian juga jumlah sel meningkat.⁸⁰

5. Eliminasi

EGC dan EC diekskresikan melalui urine dan empedu, sedangkan EGCG hanya melalui urine. Hal ini karena bentuk konjugasi EGCG yang dikeluarkan melalui empedu sampai di kolon dimetabolisme oleh bakteri menjadi lebih sederhana, kemudian oleh mukosa kolon diabsorpsi kembali, selanjutnya EGCG dikeluarkan lewat urine.⁷³

2.11.1.4. Efek polifenol teh hijau

EGCG dapat menghambat efek angiogenesis. EGCG akan menghambat pertumbuhan sel, pertumbuhan sel endotel.²³ EGCG merupakan anti oksidan kuat dan efektif untuk menghambat aktivasi karsinogen. EGCG akan menginduksi fase-II detoksifikasi enzim, seperti glutathione peroksidase, dan QR, berhentinya siklus sel, apoptosis dan pertumbuhan tumor.⁸¹ EGCG akan menghambat angiogenesis dengan menginduksi apoptosis dengan jalan inhibisi aktifitas reseptor growth factor seperti VEGF, FGF, dan EGF.^{81,82} infus PTFH akan menghambat marker angiogenesis dan metastasis, terutama VEGF, *urokinase plasminogen activator*, dan *matriks metalloproteinase 2 dan 9*.⁸³ Terapi tumor prostat dengan EGCG dengan ion besi

menghilangkan peningkatan transkripsi yang dimediasi HIF – 1 alpha yang tampak pada terapi tunggal dengan EGCG.²⁴ Konsentrasi EGCG yang tinggi akan meningkatkan apoptosis. Teh hijau memiliki efek antara lain²³ : Berfungsi sebagai antioksidan, menghambat angiogenesis, modulasi metabolisme karsinogen, menghambat pertumbuhan tumor, menghambat proliferasi sel dan menghentikan siklus sel, menginduksi apoptosis juga berguna menghambat invasi dan metastasis.

2.11.2 5 α reduktase inhibitor

2.11.2.1 Farmakologi

Dutasteride dan finasteride merupakan 4 *azasteroid inhibitors* dari 5 α *reduktase inhibitor*, merupakan enzim yang bekerja menghambat perubahan testosteron menjadi dehidrotestosteron (DHT) pada kelenjar prostat. DHT merupakan androgen primer pada kelenjar prostat dan berperan utama pada BPH dan kelainan prostat lainnya^{84,85,86,87} maupun alopecia androgenik^{88,89}

Tahun 2002, Dutasteride diakui oleh FDA, sedangkan pada tahun 1992 finasteride dan digunakan sebagai terapi pada kasus BPH, memperbaiki gejala LUTS, mengurangi resiko retensi urin akut, dan mengurangi resiko perdarahan pada BPH.

Kedua isoenzim 5 α reduktase (tipe 1 dan 2). Isoenzim tipe 2 dominan pada kulit dan hati, juga jaringan genital termasuk prostat. Tipe 1 juga terdapat pada kulit, hati dan prostat, terutama pada kelenjar sebacea. Meskipun pada awal studi tidak

dijumpai pada tipe 1 dan tipe 2 mRNA protein, pada studi terkini tipe 1 dan 2 mRNA protein dijumpai pada prostat.

Finasteride merupakan kompetitif 5 α reduktase inhibitor selektif yang menghambat isoenzim tipe 2 yang merupakan kompleks enzim yang stabil. Dutasteride merupakan kompetitif inhibitor pada kedua isoenzim.

2.11.2.2. Penurunan Serum DHT

Setelah pemakaian dalam jangka waktu yang lama, yaitu lebih dari 14 hari dengan dosis yang direkomendasikan untuk terapi BPH, penurunan serum DHT secara signifikan lebih besar dengan dutasteride (0,5 mg sehari) dibandingkan dengan finasteride (5 mg sehari). Percobaan klinik, pemakaian jangka panjang dutasteride 0,5 mg sehari, selama 2 tahun menghasilkan penurunan serum DHT 94 % dan 93 % sesudah 1 dan 2 tahun konsentrasi DHT berkurang 85 % dan 90 %.¹²² Sedangkan pemberian jangka lama finasteride 5 mg sehari selama 4 tahun pada pasien BPH, konsentrasi DHT akan turun 70 % .⁹¹

2.11.2.3. Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Kedua agen 5 α reduktase inhibitor baik dutasteride maupun finasteride akan diabsorpsi dengan cepat. Nilai rata-rata bioavailabilitas sekitar 60 % dan pemberian bersama makanan tidak berbeda secara signifikan diantara kedua obat tersebut. Kedua obat tersebut akan berikatan erat dengan protein plasma. Dijumpai sejumlah kecil kandungan obat tersebut dalam cairan semen yang terakumulasi dalam vesikula seminalis.^{90,91,92}

kedua obat tersebut pada pemakaian jangka lama akan terakumulasi secara lambat untuk mencapai kondisi stabil, meskipun penurunan serum DHT terjadi secara cepat.^{90,91} Dengan dosis harian dutasteride 0,5 mg; 65 % dan sekitar 90 % konsentrasi optimal dari terapi tersebut dicapai setelah 1 dan 3 bulan, dan konsentrasi maksimal dicapai dalam 6 bulan.⁹⁰

Studi ikatan protein plasma secara *in vitro* telah dilakukan pada dutasteride. Pada studi ini, tidak ada ikatan protein yang lebih kuat dibandingkan obat seperti phenytoin, warfarin, atau diazepam.⁹⁰

Dutasteride maupun finasteride dieksresi melalui hepar, terutama melalui cytochrome P450 3 A 4 (CYP 3 A 4) isoenzym system.^{90,91} Dutasteride sebagian dimetabolisir melalui jalur CYP 3 A 5. Dutasteride tidak dimetabolisir *in vitro* oleh human cytochrome P 450 isoenzym CYP 1 A 2, CYP 2 A 6, CYP 2 B 6, CYP 2 C 8, CYP 2 C 9, CYP 2 C 19, CYP 2 D 6, CYP 2 E 1.

Kedua obat tersebut memiliki *margin of safety* yang luas hingga bisa diberikan > 10 kali dosis normal yang direkomendasikan untuk 10-12 minggu tanpa peningkatan efek samping.^{90,93} Dutasteride aman dikonsumsi pada dosis 40 mg (80 x lebih besar daripada dosis terapeutik 0,5 mg sehari) selama 7 hari dan 5 mg (10 x lebih besar daripada dosis terapeutik 0,5 mg sehari) selama 6 bulan.⁹⁰ Dutasteride dengan pemakaian dosis 5 mg sehari tidak berefek pada QTc interval.⁹⁰

Waktu paruh eliminasi dari dutasteride adalah 3-5 minggu, dimana lebih panjang dibandingkan finasteride. Meskipun waktu paruh eliminasi finasteride 6-8

jam, nilai konsentrasi DHT akan kembali 20 % setelah pemberian dihentikan dalam 4 minggu.⁹⁰

2.11.2.4. Peran 5- α reduktase inhibitor pada Hematuria

Hematuria yang berkaitan dengan BPH dapat menggunakan agen 5- α reduktase inhibitor, terutama pasien hematuria setelah dilakukan TURP. Beberapa percobaan telah dilakukan dengan hasil efektif setelah pengobatan selama rata-rata 2 minggu.¹⁶ Penekanan angiogenesis dapat dicoba dengan manipulasi hormon yang menghambat testosteron.⁹⁴ Hormon testosteron sangat mempengaruhi aliran darah ke prostat. Testosteron akan merangsang pertumbuhan dan mempertahankan kehidupan epitel prostat. Penelitian pada tikus telah membuktikan bahwa dalam 24 jam setelah tindakan kastrasi akan menurunkan aliran darah ke prostat secara drastis.⁹⁵ 5 α reduktase inhibitor dapat menurunkan aliran darah ke prostat pada tikus setelah pemberian 7 hari. Efek ini lebih lambat dibandingkan dengan kastrasi tapi hasil akhirnya sama.¹⁶

2.11.2.5. Peran 5- α reduktase inhibitor dalam menghambat angiogenesis

Mekanisme testosteron mempengaruhi aliran darah prostat masih belum banyak diketahui, efek DHT menyebabkan produksi beberapa vasoaktif dan faktor angiogenik yang menyebabkan vasodilatasi dan angiogenesis.¹⁶ 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 Penelitian telah menunjukkan dengan kastrasi terjadi penurunan VEGF dan pemberian testosteron substitusi meningkatkan kembali VEGF dengan cepat pada prostat tikus. Peningkatan VEGF akan terjadi proliferasi sel endothel dan peningkatan aliran darah.⁹⁶ Mekanisme 5- α reduktase inhibitor sebagai penghambat angiogenesis dengan menurunkan kadar VEGF. VEGF diproduksi oleh tumor untuk pertumbuhan pembuluh darah.¹⁶ Banyak *growth factor* lain ditemukan pada prostat manusia yang bekerja di bawah pengaruh hormon testosteron dan dipercaya sebagai penyebab BPH dan angiogenesis. Faktor angiogenik lain tersebut adalah bFGF, TGF β -1, HGF, dan EGF.⁹⁶ Pertumbuhan epitel prostat diawali oleh pertumbuhan vaskularnya, berarti pertumbuhan vaskular lebih dulu dari pertumbuhan organnya.⁹⁶ Efek pemutusan mekanisme konversi dari testosteron ke DHT oleh finasteride ini menyebabkan penurunan aktivitas androgen dalam mengontrol *growth factor* untuk angiogenesis sehingga terjadi penurunan angiogenesis selanjutnya terjadi penurunan perdarahan prostat.⁹⁷ Anti androgen telah dipercaya dapat menekan angiogenesis pada BPH.⁹⁸ Terjadinya penurunan aliran darah prostat akibat sekunder dari penurunan metabolisme prostat karena efek 5- α reduktase inhibitor. Apakah efek terapi tersebut terhadap penurunan vaskularisasi prostat adalah mekanisme langsung atau tidak langsung masih belum pasti.^{95,97}

Penelitian yang dilakukan di Inggris, agen 5 α reduktase inhibitor disebutkan dapat menurunkan ekspresi dari VEGF dan MVD pada jaringan sub epithelial prostat. Finasteride dapat mencegah perdarahan spontan pada BPH. Terapi dengan finasteride

akan mengurangi kehilangan darah saat operasi. 5 α reduktase inhibitor akan mengurangi jumlah pembuluh darah mikro pada sub urethral prostat.

2.11.3 Macam penatalaksanaan pada pasien BPH

Tujuan terapi pada penderita BPH adalah mengembalikan kualitas hidup penderita tersebut. Terapi yang diberikan tergantung pada derajat keluhan, keadaan penderita. Pilihannya adalah mulai dari tanpa terapi (*watchful waiting*), medikamentosa, dan terapi intervensi

Beberapa terapi tersebut adalah :

1. Watchful waiting

Penderita hanya diamati dan dilakukan evaluasi berkala. Biasanya diberikan pada penderita dengan keluhan ringan (skor IPSS < 7 atau Madsen < 9).

2. Medikamentosa

Penderita BPH dengan keluhan dan gejala, biasanya memerlukan pengobatan apabila telah mencapai tahap tertentu. Pada saat BPH mulai menyebabkan perasaan yang mengganggu, apalagi membahayakan kesehatan, direkomendasikan pemberian medikamentosa. Tujuan terapi medikamentosa adalah : (1). mengurangi resistensi otot polos prostat sebagai komponen dinamik atau (2). Mengurangi volume prostat sebagai komponen statik. Jenis obat yang digunakan adalah⁴⁸ :

a. Antagonis reseptor adrenergik α yang dapat berupa :

Preparat non selektif : fenoksibenzamin

Preparat selektif masa kerja pendek : prazosin, aluzosin, indoramin

Preparat selektif masa kerja lama : tamsulosin, doksazosin, terazosin

- b. *Inhibitor 5 α reduktase* yaitu dutasteride dan finasteride
- c. Fitofarmaka : *Hypoxis rooperi* (rumput Afrika), *Sabal serrulatum* (palem kerdil), *Cucurbita pepo* (biji waloh), *Urica spp*, *Populus tremuia*

3. Pembedahan :

Tindakan bedah dapat dilakukan dengan 2 cara :

- a. Open prostatektomi
- b. *TURP (Transurethral resection of the prostate)*

4. Alternatif terapi intervensi yang lain :

- a. *TUIP (Transurethral incision of the prostate)*
- b. *TUBD (Transurethral ballon dilatation)*
- c. *TUNA (Transurethral needle ablation)*
- d. *TULIP (Transurethral laser incision of the prostate)*
- e. Prostat *stent*
- f. *Cryotherapy*
- g. Termoterapi
- h. *TUMT (Transurethral microwave thermotherapy)*
- i. *ILC (Interstitial laser coagulation)*
- j. *HIFU (High intensity focused ultrasound)*

