

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Benign prostate hyperplasia (BPH) didefinisikan sebagai proliferasi dari sel stromal prostat, yang mengakibatkan pembesaran kelenjar prostat. Pembesaran kelenjar prostat jinak ini timbul pada laki-laki usia 50 tahun sebanyak lebih dari 50%, dan insidennya terus meningkat seiring bertambahnya usia.⁽¹⁾ Keluhan dari pasien yang muncul akibat BPH berupa penurunan aliran urin dari kandung kemih, sebagai akibat dari penekanan uretra pars prostatika, yang mana akan menimbulkan gejala *Lower Urinary Tract Symptoms* (LUTS). Dengan kemajuan zaman, di mana umur harapan hidup manusia akan semakin meningkat, maka populasi manusia usia lanjut diprediksi akan semakin meningkat, karenanya angka kejadian BPH yang berhubungan dengan LUTS maupun retensi urin akan meningkat pula dari 5 juta penderita menjadi 9 juta penderita pada tahun 2025.⁽²⁾

Penyebab BPH sendiri belum diketahui secara pasti, tetapi sampai saat ini berhubungan dengan proses penuaan. Pada usia yang semakin tua, terjadi penurunan kadar testosteron sedangkan kadar estrogen relatif tetap, sehingga perbandingan antara kadar estrogen dan testosteron relatif meningkat. Hormon estrogen didalam prostat memiliki peranan dalam terjadinya proliferasi sel-sel kelenjar prostat dengan cara meningkatkan jumlah reseptor androgen, dan menurunkan jumlah kematian sel-sel prostat (apoptosis).

Hormon testosteron dalam kelenjar prostat akan diubah menjadi dehidrotestosteron (DHT). DHT inilah yang kemudian akan secara kronis merangsang kelenjar prostat sehingga membesar. Pembentukan nodul pembesaran prostat ini sudah mulai tampak pada usia 25 tahun sekitar 25 %. Pada usia 60 tahun pembesaran prostat terlihat sekitar 60 %, tetapi gejala baru dikeluarkan pada sekitar 30-40 %, sedangkan pada usia 80 tahun akan terlihat 90 %, dan sekitar 50 % sudah mulai memberikan gejala.⁽³⁾ Di Indonesia, BPH menjadi urutan kedua setelah penyakit batu saluran kemih, dan secara umum diperkirakan hampir 50% pria Indonesia yang berusia di atas 50 tahun ditemukan menderita BPH ini.⁽⁴⁾

Berbagai macam terapi baik secara medikamentosa maupun operatif dilakukan pada penderita BPH. 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 LUTS maupun retensi urin pada penderita BPH. Di RS Dr. Sardjito Jogjakarta selama periode Januari 2004 hingga Desember 2004 pada pasien yang dilakukan prosedur TURP didapatkan keluhan terbanyak retensi urin dan striktur uretra paling sedikit.^(5,6) Di RS Dr. Soetomo Surabaya selama periode Januari 2005 hingga Desember 2005 didapatkan 123 penderita yang dilakukan prosedur TURP. Dari 123 penderita tersebut, didapatkan 70 penderita dengan retensi urin, dan 53 penderita dengan LUTS.⁽⁷⁾

Prosedur TURP juga membutuhkan perawatan di rumah sakit, oleh karena masih tingginya komplikasi yang terjadi selama dirawat maupun

setelah pulang dari rumah sakit, terutama pada prostat dengan volume lebih dari 30 mg. Hematuria dan *clot retensi* yang terjadi pasca TURP akan membutuhkan perawatan yang lebih lama di rumah sakit, bahkan kadang diperlukan tindakan reoperasi. *Clot retensi* dimana hal ini kemungkinan bisa terjadi pada 0,4-7,1 % kasus.⁽⁸⁾

Beberapa penelitian terus dikembangkan untuk mencari faktor penghambat angiogenesis (anti angiogenik), salah satunya terapi dengan 5α reduktase inhibitor. Terdapat dua macam agen 5α reduktase inhibitor, yaitu finasteride dan dutasteride. Keduanya merupakan 4-azasteroid kompetitif 5α reduktase inhibitor. Prinsip kerja obat tersebut adalah untuk menghambat konversi testosterone menjadi dehidrotestosterone (DHT) yang dibutuhkan untuk pembesaran kelenjar prostat.^(9,10) Finasteride selektif menghambat tipe II 5α reduktase sedangkan dutasteride akan menghambat tipe I dan II 5α reduktase. Isoenzim tipe I diekspresikan di hepar, kulit, glandula sebacea, testis dan banyak di folikel rambut, sedangkan isoenzim tipe II aktif di jaringan reproduksi, prostat. Reseptor tipe I diekspresikan pada sel stroma dan sel epitel didalam kelenjar prostat.^(9,10,11) Farmakokinetik kedua obat tersebut juga berbeda. Perbedaan terutama pada waktu paruh dutasteride yang lebih panjang. Dutasteride 0,5 mg dapat digunakan untuk mengatasi hematuria yang terjadi yang berkaitan dengan BPH, dan juga untuk mengurangi jumlah perdarahan saat dilakukan tindakan TURP.^(9,12) Agen 5α 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.^(13,14)

Perkembangan suatu BPH dipengaruhi oleh angiogenesis, 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 *5 α reduktase inhibitor* telah disebutkan antara lain reduksi *androgen dependent angiogenic growth factors*, seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), reduksi *sub urothelial microvessel density*, penurunan jumlah pembuluh darah sehingga aliran darah berkurang yang mengakibatkan kelenjar prostat mengecil, dan menginduksi apoptosis.⁽⁹⁾

Mengikuti berkembangnya zaman, saat ini banyak dilakukan penelitian dengan menggunakan tanaman herbal untuk mencari khasiatnya terhadap perdarahan pada prostat, salah satunya yang telah terbukti berkhasiat yaitu lycopene. Lycopene merupakan pigmen yang memberi warna merah yang terkandung dalam buah-buahan, seperti tomat, semangka, anggur dan jambu biji yang berwarna merah, dan aprikot serta hasil pengolahan tomat lain.⁽¹⁵⁾ Lycopene merupakan salah satu antioksidan golongan β -caroten yang memiliki struktur asiklik dengan sebelas ikatan ganda terkonjugasi. Jumlah ikatan ganda yang dimiliki lycopene relatif besar dibandingkan dengan antioksidan esensial lain, sehingga memiliki aktivitas antioksidan yang lebih kuat. Selain itu lycopene juga memiliki kemampuan melindungi limfosit dari

kerusakan yang diinduksi oleh NO dua kali lebih baik dibandingkan dengan β -caroten.⁽¹⁶⁾

Banyak data hasil penelitian yang secara teoritis menyatakan lycopene berperan penting dalam progres penyakit BPH dan gejala LUTS. Dalam studi klinis mengenai kandungan lycopene dalam buah tomat, pemberian lycopene 15 mg selama 6 bulan terbukti dapat menurunkan kadar plasma PSA pada penderita BPH. Hal ini berkaitan dengan proses apoptosis atau *cell cycle arrest* dan *growth factor signaling*.⁽¹⁷⁾

Berdasarkan dari penelitian-penelitian yang ada sebelumnya, maka dapat diduga bahwa kombinasi lycopene 30 mg dan dutasteride 0,5 mg memiliki efek sinergisme dalam hal menghambat angiogenesis dan menginduksi apoptosis.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Rumusan Masalah Umum

Apakah pemberian kombinasi dutasteride dan lycopene yang diberikan pre-operasi TURP dapat menurunkan derajat angiogenesis dan perdarahan pada pasien BPH?

1.2.2 Rumusan Masalah Khusus

1. Apakah terdapat penurunan jumlah MVD prostat pada pasien BPH yang diberikan kombinasi dutasteride dan lycopene dibandingkan kelompok yang diberikan dutasteride tunggal?
2. Apakah terdapat penurunan selisih jumlah eritrosit pre dan post TURP yang lebih kecil pada pasien BPH yang diberikan kombinasi dutasteride dan lycopene dibandingkan kelompok yang diberikan dutasteride tunggal?
3. Apakah terdapat hubungan antara jumlah MVD dan selisih jumlah eritrosit pre dan post TURP pada pasien BPH yang diberikan kombinasi dutasteride dan lycopene maupun dutasteride tunggal?

1.3 Orisinalitas Penelitian

Penelitian-penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya :

Penulis	Judul / Penerbit	Hasil
Schwarz S ¹ , Obermüller-Jevic UC, Hellmis E, Koch W, Jacobi G, Biesalski HK	<i>Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia. J Nutr. 2008 Jan;138(1):49-53</i>	Penelitian ini menunjukkan lycopene dengan dosis 15 mg / hari untuk 6 bulan, dapat menghambat perkembangan penyakit dan mungkin memperbaiki gejala pada pasien BPH.
Ke Zu, Lorelei Mucci, Bernard A. Rosner, Steven K. Clinton, Massimo Loda, Meir J. Stampfer, Edward Giovannucci	<i>Dietary Lycopene, Angiogenesis, and Prostate Cancer: A Prospective Study in the Prostate-Specific Antigen Era. J Natl Cancer Inst (2014) 106 (2): djt430</i>	Intake lycopene dihubungkan dengan penurunan risiko kanker prostat letal dan angiogenesis tumor yang lebih kecil.
Foley CL, Bott SR, Kirby RS	<i>An update on the 5 alpha reductase inhibitor. Turkey Top Med Urol, Vol: 4, Jun 2003</i>	5 alfa reduktase inhibitor memiliki efek reduksi androgen dependent angiogenic growth factor, seperti VEGF, reduksi sub urothelial MVD, penurunan aliran pembuluh darah dan induksi apoptosis.

Penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Penelitian ini dilakukan untuk melihat efek sinergi dari kedua bahan yaitu kombinasi dutasteride dan lycopene terhadap angiogenesis BPH dalam menekan jumlah perdarahan saat TURP.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

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

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan adanya penurunan jumlah MVD prostat pada kelompok yang diberi kombinasi dutasteride dan lycopene dibandingkan dengan kelompok yang diberi dutasteride tunggal.
2. Membuktikan adanya penurunan selisih jumlah eritrosit pre dan post TURP pada kelompok yang diberi kombinasi dutasteride dan lycopene dengan kelompok yang diberi dutasteride tunggal.
3. Menganalisis korelasi antara jumlah MVD dan selisih jumlah eritrosit pada kelompok yang diberi kombinasi dutasteride dan lycopene dengan kelompok yang diberi dutasteride tunggal.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Pengembangan Ilmu
 - a. Memberikan informasi dan menambah wawasan bagi kalangan medis mengenai efektifitas obat dutasteride dan lycopene dalam kaitannya dengan hematuria yang berkaitan dengan prostat.
 - b. Dapat digunakan sebagai referensi penelitian selanjutnya dalam kaitannya dengan proses angiogenesis pada jaringan prostat.

2. Aplikasi Praktis

- a. Bila terbukti dapat digunakan untuk mengurangi komplikasi perdarahan yang terjadi saat tindakan TURP.
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan dapat tidaknya kombinasi *5 α reduktase inhibitor* dan lycopene digunakan sebagai obat anti angiogenik pada kelenjar prostat.