

BAB II

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

2.1 Insidensi & Epidemiologi

BPH merupakan tumor jinak yang paling sering pada laki-laki, insidennya berhubungan dengan usia. Prevalensi histologis BPH meningkat dari 20% pada laki berusia 41-50 tahun, 50% pada laki usia 51-60 tahun hingga lebih dari 90% pada laki berusia diatas 80 tahun.⁽¹⁾ Sedangkan jika berdasarkan hasil autopsi, prevalensi BPH meningkat 8%, 50%, dan 89% pada usia 4,6 dan 9 dekade.⁽¹⁸⁾ Angka kejadian di Indonesia bervariasi antara 24-30% dari kasus urologi yang di rawat di beberapa rumah sakit. Kasus BPH yang ditangani di RS Cipto Mangunkusumo adalah sebanyak 462 kasus dalam periode tahun 1994-1997, di RS Hasan Sadikin Bandung sebanyak 1.038 kasus dalam periode tahun 1976-1985, dan di RS Dr. Soetomo Surabaya sebanyak 1.948 kasus dalam periode tahun 1993-2002.⁽¹⁹⁾ Sedangkan di RS Dr. Kariadi Semarang selama periode tahun 2012-2014 terdapat kasus BPH yang rawat jalan sebanyak 1.906 pasien, dan yang menjalani operasi sebanyak 272 pasien.⁽²⁰⁾

Faktor-faktor resiko terjadinya BPH masih belum jelas, beberapa penelitian mengarah pada predisposisi genetik atau perbedaan ras. Kira-kira 50% laki-laki berusia dibawah 60 tahun yang menjalani operasi BPH memiliki faktor keturunan yang kemungkinan besar bersifat autosomal

dominan, dimana penderita yang memiliki orangtua menderita BPH memiliki resiko 4x lipat lebih besar dibandingkan dengan yang normal.⁽¹⁾

2.2 Anatomi dan Vaskularisasi Prostat

Prostat merupakan sebuah organ fibromuskuler sebesar kemiri yang berfungsi sebagai kelenjar aksesoris yang terletak mengelilingi urethra pars prostatika. Kelenjar prostat merupakan kelenjar yang terdiri dari jaringan kelenjar dinding uretra yang mulai menonjol pada masa pubertas. Panjang prostat normal adalah 2,5 -3 cm, diameter transversalnya 4-4,5 cm, ketebalannya 2-2,5 cm dan berat normal pada orang dewasa \pm 20 gram.⁽⁴⁾ Biasanya kelenjar prostat dapat tumbuh seumur hidup. Secara anatomis prostat berhubungan erat dengan kandung kemih, uretra, kedua ureter, vas deferens dan vesikula seminalis. Kelenjar prostat terletak di bawah kandung kemih, mengelilingi uretra pars posterior dan di sebelah proksimalnya berhubungan dengan buli-buli, sedangkan bagian distalnya menempel pada diafragma urogenital yang sering disebut sebagai otot dasar panggul.⁽²¹⁾ Letak prostat yang berada di atas panggul ini menyebabkan uretra terfiksasi dalam diafragma, sehingga apabila terjadi cedera maka dapat terobek bersama diafragma.

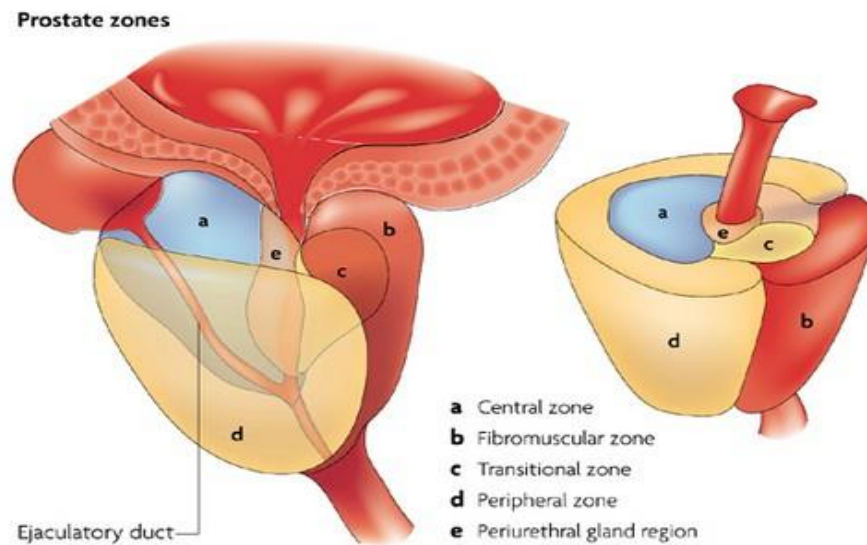
Selain mengandung jaringan kelenjar, kelenjar prostat banyak mengandung jaringan fibrosa dan jaringan otot. Kelenjar ini ditembus oleh uretra dan kedua duktus ejakulatorius, dan dikelilingi oleh suatu pleksus vena.

Kelenjar limfe regionalnya adalah kelenjar limfe hipogastrik, sakral, obturator, dan iliaka eksterna.

Kelenjar prostat merupakan organ yang kompleks yang terdiri dari jaringan glandular dan non glandular. Jaringan Glandular menurut Roehrborn⁽¹⁸⁾ terbagi menjadi 3 zona besar yaitu :

1. Zona sentral (menempati 25%), adalah area di sekitar ductus ejaculatorius, mengandung 25% jaringan kelenjar.
2. Zona transisional (menempati 5%), area ini dimulai dari collum vesicae bladder neck sampai uretra pars membranasea, yang terdiri atas epitel transisional seperti vesica urinaria. Zona ini adalah tempat tersering terjadinya BPH.
3. Zona perifer (menempati 70%), adalah zona yang membentuk bagian posterior dan lateral prostat. Bagian inilah yang teraba saat pemeriksaan *digital rectal examination* (DRE), di sini sekitar 70% adenokarsinoma ditemukan. Serta merupakan tempat tersering terjadinya prostatitis kronik.

Perbedaan zona-zona ini penting secara klinis, terutama untuk menegakan diagnosa. Zona perifer sangat sering menjadi tempat keganasan, sedangkan zona transisional merupakan tempat asal BPH. Volume zona sentral merupakan yang terbesar pada individu muda, namun seiring bertambahnya usia zona ini akan atrofi secara progresif. Sebaliknya, zona transisional akan membesar dan membentuk hiperplasia prostat jinak.⁽¹⁸⁾



Gambar 1. Prostate Zonal Anatomy

(Sumber : <https://www.researchgate.net/Figure-1-Prostate-zonal-anatomy>)

Arteri vesikalis superior mengambil peran vaskularisasi dari prostat yang paling besar. Arteri ini merupakan cabang langsung dari divisi anterior a. iliaka 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. kavernosus dan pada sisi posterolateral dari prostat. ^(22,23)

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 haemorrhoidalis. Pleksus prostatika mengalirkan darahnya di sebelah lateral dari ligamen *true lateral* dari buli melalui v. hipogastrika menuju ke v. iliaka interna. ^(22,23)

2.3 Aspek Biomolekuler BPH

A. Angiogenesis

Angiogenesis adalah suatu proses adaptasi yang dilakukan oleh suatu jaringan dengan cara pembentukan pembuluh darah baru dalam merespon perubahan kondisi di sekitar lingkungannya yang tidak menguntungkan dan bahkan membahayakan bagi kelangsungan hidup jaringan tersebut. Angiogenesis dapat bersifat fisiologis maupun patologis. Angiogenesis yang bersifat fisiologis berupa jaringan yang sedang tumbuh, penyembuhan luka, maupun siklus menstruasi pada wanita. Sedangkan angiogenesis yang bersifat patologis dapat terlihat pada keganasan maupun pada proses infeksi atau inflamasi, malformasi vaskuler, dan penyakit lainnya yang dicetuskan oleh hipoksia.

Angiogenesis merupakan kompleks proses yang terdiri dari 4 tahap yaitu :

- a. Terjadinya kerusakan (pemecahan) membrana basalis yang ada di sekitar pembuluh darah oleh enzim protease yang disekresikan oleh sel endotel
- b. Migrasi sirkulasi dari sel endothel ke tempat pembentukan pembuluh darah, yang kemudian akan berproliferasi menjadi pembuluh darah
- c. Proliferasi dan diferensiasi dari sel endothel yang akan digunakan dalam pembentukan pembuluh darah baru
- d. Sekresi growth factor oleh sel endothel, yang akan menyokong sel perisit dan otot polos yang akan membentuk membrana basalis. Sel-sel penyokong dan membrana basalis ini berperan penting dalam fungsi dan stabilitas dari pembuluh darah yang baru.

Dalam proses angiogenesis terdapat 2 jenis faktor yang berperan utama dalam mengatur jalannya proses tersebut, yaitu *angiogenesis activator* dan *angiogenesis inhibitor*, yang disebut sebagai "*angiogenic switch*". Pada proses angiogenesis fisiologis, *angiogenic switch* akan berjalan seimbang dan terkendali, artinya *angiogenic activator* dan *angiogenic inhibitor* bekerja setara. Sedangkan pada angiogenesis tumor, terjadi ketidakseimbangan antara *angiogenic activator* dan *angiogenic inhibitor*. *Angiogenic activator* akan bekerja lebih dominan dibandingkan dengan *angiogenic inhibitor*, sehingga *angiogenic switch* akan disebut *switch "ON"* dan berjalan tanpa terkendali.⁽²⁴⁾

Proses angiogenesis diatur oleh beberapa faktor humoral, termasuk *acid* atau *basic fibroblast growth factor*, *tumor necrosis factor- α* , interleukin 8,

dan VEGF.⁽²⁵⁾ Angiogenesis akan memfasilitasi pertumbuhan tumor dengan memberikan oksigenasi pada tumor melalui berbagai proses yang bertahap, meliputi proliferasi sel endothel, motilitas sel endothel melalui matrik ekstraseluler, dan diferensiasi kapiler.⁽²⁵⁾

Pertanda adanya angiogenesis adalah peningkatan faktor angiogenesis yang dapat diukur dalam serum atau urin, dan peningkatan kepadatan pembuluh darah (MVD) yang dapat dilihat secara histologis.^(25,26)

Faktor utama yang memicu pembentukan pembuluh darah baru adalah hipoksia oksigen. Jaringan tumor mengalami hipoksia ringan tapi karena sel tumor sudah mengalami mutasi maka dia akan 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. Faktor-faktor pro angiogenik yang penting adalah VEGF, *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *transforming growth factor* (TGF) α dan β . Beberapa tambahan faktor angiogenik termasuk interleukin 8 (IL-8), leptin, dan angiogenin. Sedangkan faktor penghambat angiogenesis adalah angiostatin, endostatin, thrombospondin-1, angiopoietin-2, interferon α , dan IL-12.^(27,28)

Daftar faktor pro angiogenik⁽²⁹⁾ :

1. *Vascular Endothelial Growth Factor* : VEGF A, VEGF B, VEGF C
Perannya : stimulasi vasculogenesis, stimulasi remodeling angiogenik, meningkatkan survival sel endothel (mencegah apoptosis sel endothel dan regresi pembuluh darah)

2. *Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF)*

FGF-1 (*acidic FGF*)

FGF-2 (*basic FGF*) / bFGF

FGF-3 (*int-2*)

FGF-4 (*K-FGF*)

Perannya : stimulasi angiogenesis, stimulasi onkogenesis, anti apoptosis

3. *Angiopoeietin (Ang-1)*

Perannya : maturasi pembuluh darah baru yang kurang peka terhadap VEGF

4. *Angiopoeietin (Ang-2)*

Peran : membuat pembuluh darah baru lebih peka terhadap VEGF

5. *Angiostatin*

Peran : menghambat migrasi sel endothel, memacu regresi vaskularisasi tumor

6. *Endostatin*

Peran : menghambat migrasi sel endothel, 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, meningkatkan produksi matriks ekstraseluler

10. Ephrin-B2

Peran : maturasi pembuluh darah, diferensiasi pembuluh darah

11. Thymidine phosphorylase (*platelet-derived endothelial cell growth factor*)

12. *Platelet derived growth factor*

13. Scatter factor (*hepatocyte growth factor*)

14. Interleukin 8

15. Protein dan peptida lain :

- *Transforming growth factor* (TGF- α)
- *Granulocyte colony stimulating factor*
- Angiogenin
- *Platelet activating factor*
- Proliferin
- *Substance P*

Non peptida :

- *Lactate*
- *Hyaluron fragment*
- *Erucamide*

Obat anti angiogenik⁽²⁹⁾ :

1. *Metalloproteinase inhibitors*
2. *Fumagillin analogues (AGM1470)*
3. *Group B Streptococcus toxin*
4. *Interferons*
5. *Pentosan polysulphate*
6. *VEGF blocking antibodies*
7. *VEGF receptor kinase inhibitors*

Pada beberapa studi yang mempelajari tentang mekanisme pada kanker, angiogenesis terbukti mempunyai peranan penting pada progresifitas tumor maupun keganasan hematologi.^(30,31) Suatu tumor akan memproduksi faktor pro angiogenik yang akan menstimulasi pertumbuhan pembuluh darah sehingga mempunyai struktur dan fungsi yang abnormal. Maka bentuk pembuluh darahnya akan berbentuk irreguler, diameternya akan melebar, mudah berdarah, permeabilitasnya meningkat dibandingkan normal dan tidak selalu berhubungan dengan pembuluh darah lain.^(32,33,34)

Ekspresi dari sel permukaan antigen pada sel endothel juga abnormal, jumlah sel-sel penyokong juga lebih sedikit dibandingkan dengan sel yang normal.^(35,36) Aliran darah pada pembuluh darahnya irreguler dan tidak beraturan, sering juga lebih lambat dibandingkan normal, dan sering juga tidak berfungsi.⁽³⁶⁾ Keadaan ini menyebabkan suplai nutrisi ke sel tidak optimal. Maka perkembangan yang cepat dari suatu sel tumor, terutama keganasan, adalah karena berkurangnya suplai oksigen dan nutrisi oleh

karena meningkatnya suplai ke pembuluh darah. Kedua kondisi ini akan menyebabkan hipoksia, yang pada akhirnya akan memicu pertumbuhan pembuluh darah baru.

Angiogenesis pada tumor meliputi 2 fase. Fase pertama atau fase avaskuler, pada fase ini lesi masih cenderung relatif tetap dan diameternya tidak lebih dari 1-2 mm. Pertumbuhan cenderung masih stabil, artinya proliferasi dan apoptosis masih berjalan seimbang. Pada tahap ini, vaskularisasi dibutuhkan, sehingga akan menyebabkan pertumbuhan menjadi lebih cepat. Pada daerah yang nekrotik akibat terjadinya hipoksia, merupakan stimulus untuk pertumbuhan dan memungkinkan sel tumor untuk menerima nutrisi yang mempertahankan fungsi pertumbuhan.⁽³⁷⁾

B. *Microvessel Density (MVD)*

Terdapat beberapa parameter yang dapat digunakan untuk mengevaluasi proses angiogenesis, yaitu melalui ekspresi angiogenik, penilaian terhadap aktivasi endotel dan penilaian densitas mikrovaskular. Densitas mikrovaskular merupakan ekspresi kepadatan vaskuler suatu tumor. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan adanya hubungan yang cukup signifikan antara densitas mikrovaskular dengan stadium tumor, metastasis dan survival penderita.⁽³⁸⁾

Beberapa prinsip pengukuran yang digunakan untuk mengukur kuantitas densitas mikrovaskular ini, antara lain dengan cara sebagai berikut⁽³⁹⁾:

1. Mengukur densitas mikrovaskular pada daerah yang setara mikroskopis mempunyai densitas vaskular paling padat atau dinamakan daerah *hot spot*
2. Mengukur nilai *mean* dari densitas vaskular pada daerah tumor yang ditentukan secara acak
3. Teknik morfometri, yaitu membandingkan antara volume vaskular dengan luas tumor

Penelitian densitas mikrovaskular yang paling sering dilakukan adalah dengan mengukur jumlah vaskular dalam suatu area tumor yang mengandung paling banyak pembuluh darah atau area *hot spot*. Area ini ditentukan dengan menggunakan pemeriksaan mikroskopis dengan pembesaran 40x. Setelah area ini ditemukan, lalu dilakukan pengukuran pengukuran densitas mikrovaskular dengan pembesaran tinggi (400x). Pengecatan imunohistokimia yang spesifik untuk endotel dalam mengamati densitas mikrovaskular ini adalah Faktor Von Willebrand (FVIII), CD 31 dan CD 34.⁽⁴⁰⁾

C. Hubungan Angiogenesis dan MVD

Peningkatan neurovaskuler pada jaringan tumor berkaitan dengan perubahan biomolekuler, yang menyokong proses angiogenesis pada kelenjar prostat yang melibatkan sel neuroendokrin (NEs), *glomeruloid microvascular proliferation* (GMPs) dan peningkatan ekspresi VEGF.

NEs adalah sekelompok sel yang berasal dari *neural crest* yang pada keadaan normal terdapat pada epitel kelenjar prostat. NEs akan mengeluarkan berbagai macam faktor endokrin dan parakrin yang akan mengatur fungsi dari kelenjar tersebut. Studi tersebut juga meneliti kelompok sel NEs tersebut mampu untuk mengekspresikan PSA, yang merupakan diferensiasi ulang dari sel epitel prostat.⁽⁴¹⁾ NEs sering dijumpai pada adenokarsinoma prostat yang berkaitan dengan progresifitas kanker prostat dan *androgen independent*.⁽⁴¹⁾ NEs tidak berproliferasi tetapi akan mensekresi *growth factor*, hormon mitogenik, dan faktor pro angiogenik seperti VEGF.⁽⁴²⁾

Sekresi dari NEs akan memacu proliferasi dari sekitar sel kanker dan meningkatkan pembentukan pembuluh darah baru. Studi yang dilakukan oleh Borre dkk, menghasilkan peningkatan MVD berkaitan dengan NEs dan ekspresi yang tinggi dari VEGF.⁽⁴²⁾ Korelasi antara NEs dan peningkatan MVD berkaitan dengan progresifitas penyakit.

Peningkatan dari jumlah mikrovaskuler juga berkaitan dengan ekspresi dan aktivasi dari faktor pro angiogenik. Satu dari aktivator yang poten untuk neovaskularisasi ialah VEGF, yang akan meningkatkan proliferasi sel endotel dan peningkatan permeabilitas dari pembuluh darah.^(43,44) Sekresi dari VEGF diperlukan untuk pembentukan pembuluh darah baru. Didapatkan korelasi yang kuat antara sekresi VEGF dan MVD pada beberapa studi yang dilakukan.^(45,46)

Platelet derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF), disebut juga *thymidine phosphorylase* (TP), merupakan faktor angiogenik poten yang

lain yang dijumpai pada tumor pada prostat. TP/PD-ECGF akan meningkatkan kemotaksis dan proliferasi sel endothel.⁽⁴⁷⁾ Studi terbaru menunjukkan korelasi yang positif antara MVD yang tinggi dengan peningkatan ekspresi dari TP/PD-ECGF.^(47,48,49) Kemampuan TP untuk meningkatkan pembentukan pembuluh darah akan menyebabkan perkembangan tumor pada kelenjar prostat.^(47,48)

Thrombospondin-1 (TSP-1), merupakan *matrix adhesion glycoprotein*, yang akan menghambat proses angiogenesis dan metastasis.⁽⁵⁰⁾ Berdasarkan fungsi dari TSP-1 merupakan korelasi yang negatif antara MVD dan ekspresi TSP-1. Mehta dkk meneliti peningkatan MVD berkaitan dengan penurunan ekspresi dari TSP-1 dan peningkatan kadar p53 mutasi.⁽⁵¹⁾ Hasil dari studi sebelumnya menyebutkan bahwa TSP-1 diregulasi oleh gen p53, mutasi dari p53 akan mencegah up regulasi dari TSP-1 dan menghasilkan kondisi pro angiogenik.⁽⁵⁰⁾ Penelitian serupa dilakukan oleh Grossfeld dkk, menunjukkan tidak ada korelasi antara ekspresi TSP-1 dan MVD.⁽⁵²⁾

Episialin (juga disebut MUC1) merupakan glikoprotein normal yang diekspresikan pada apex membran kelenjar prostat dan diekspresikan pada tumor prostat dan perubahan genetik yang berkaitan dengan gen tersebut.

Suplai nutrisi melalui pembuluh darah baru dan mengeluarkan hasil metabolisme memungkinkan tumor untuk berproliferasi. Tanpa suplai pembuluh darah yang baik, suatu tumor tidak akan mampu berkembang seluas 1 mm diameter, oleh karena jumlah sel yang berproliferasi sebanding dengan sel yang mengalami apoptosis atau nekrosis.⁽⁴³⁾ Studi sebelumnya

melaporkan peningkatan ekspresi dari cyclin D1, dimana merupakan protein yang mengatur siklus sel, berkaitan dengan peningkatan dari MVD dan ekspresi yang tinggi dari Ki-67 (*marker* proliferasi).⁽⁵³⁾ Studi lain melaporkan bahwa tidak ada kaitan antara Ki-67 dan MVD.⁽⁵⁴⁾

D. Eritrosit

Eritrosit atau sel darah merah adalah sel yang terbanyak dalam darah perifer. Jumlahnya pada orang dewasa normal berkisar antara 4 – 6 juta sel / ul. Eritrosit mempunyai bentuk bikonkaf, yang memberi gambaran seperti cincin pada sediaan hapus darah tepi.⁽⁵⁵⁾

Eritrosit adalah satu – satunya sel dalam tubuh yang fungsinya lengkap tanpa suatu nucleus dan juga unik yaitu mempunyai metabolisme aerobik yang minimal (misalnya tidak mempunyai mitokondria). Eritrosit mempunyai sifat fleksibilitas dan fluiditas untuk menjalankan peranannya dalam pertukaran gas ke jaringan dan dari jaringan, berjalan melalui pembuluh darah yang mungkin kecil (separuh dari ukuran eritrosit).⁽⁵⁶⁾

Pematangan eritrosit dalam sumsum tulang berlangsung sekitar 7 hari. Dalam peredaran darah perifer inti umumnya sudah hilang. Retikulosit adalah sel termuda dalam darah perifer. Kira-kira 10% dari eritrosit dalam darah perifer adalah retikulosit. Hal ini berarti hanya 1% dari jumlah jangka hidup eritrosit adalah retikulosit. Sedangkan panjang masa hidup eritrosit setelah pelepasan dari sumsum tulang kurang lebih 120 hari sampai mengalami penuaan dan destruksi.⁽⁵⁵⁾

Fungsi eritrosit adalah mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan tubuh dan mengangkut karbondioksida dari jaringan ke paru-paru.⁽⁵⁷⁾ Eritrosit merupakan pembawa hemoglobin. Hb ini mempunyai daya tarik yang besar bagi oksigen, sehingga dengan jalan Hb mengikat O₂ dapat mengangkut oksigen 100x lebih besar dibandingkan dengan O₂ yang terdapat khusus larut secara fisik didalam darah. Hemoglobin ini tidak berada dalam keadaan bebas didalam darah, tetapi di dalam eritrosit.⁽⁵⁸⁾

Jumlah eritrosit sangat bervariasi antara individu yang satu dengan yang lainnya. Jumlah eritrosit diperbanyak apabila terjadi perubahan dan atau pada waktu berada di daerah tinggi dengan tujuan menormalkan pengangkutan O₂ ke jaringan. Jumlah eritrosit dipengaruhi oleh jenis kelamin, umur, kondisi tubuh, variasi harian, dan keadaan stress. Banyaknya jumlah eritrosit juga disebabkan oleh ukuran sel darah itu sendiri.⁽⁵⁹⁾

Gangguan pada eritrosit bervariasi, dimulai dari gangguan pada jumlah dan struktur. Gangguan pada jumlah eritrosit antara lain anemia (jumlah eritrosit dan kemudian jumlah hemoglobin berkurang) ataupun polisitemia (jumlah eritrosit yang sangat meningkat). Anemia dapat disebabkan oleh banyak hal mulai dari gangguan produksi misalnya pada defisiensi besi, defisiensi folat, defisiensi B12, pada penyakit kronis terutama penyakit ginjal kronik, kegagalan sumsum tulang; gangguan maturasi, misalnya pada gangguan *genetic*, adanya keganasan pada darah; kehilangan darah yang banyak misalnya pada perdarahan. Gangguan struktur eritrosit yang sering ditemukan adalah adanya thalassemia maupun yang disebut

anemia sel sabit. Thalassemia diakibatkan oleh gangguan bentuk hemoglobin. Thalassemia bervariasi secara klinis sesuai dengan jumlah kerusakan protein globin dalam eritrosit. Anemia sel sabit terjadi karena adanya produksi hemoglobin S (HbS) yang nantinya akan membentuk eritrosit seperti bentuk bulan sabit. Polisitemia atau kandungan eritrosit dalam darah yang meningkat akan menyebabkan viskositas meningkat dan memperlambat laju aliran darah. Keadaan ini sering ditemukan pada polisitemia vera (keganasan pada eritrosit) ataupun akibat perangsangan eritropoietin berlebih ataupun pada penduduk yang tinggal di daerah yang tinggi. ⁽⁵⁹⁾

2.4 Gejala Klinis BPH

Secara umum gejala dan tanda yang dapat ditemukan pada BPH adalah :

1. Gejala obstruksi

Gejala yang terjadi karena otot detrusor gagal berkontraksi dengan cukup kuat atau gagal berkontraksi cukup lama sehingga menyebabkan kontraksi terputus-putus. Gejalanya berupa harus menunggu pada permulaan kencing, kencing terputus, menetes pada akhir kencing, pancaran kencing melemah, dan rasa belum puas sehabis kencing.

2. Gejala iritasi

Gejala ini terjadi karena pengosongan yang tidak sempurna pada saat kencing atau adanya pembesaran prostat yang menyebabkan rangsangan pada kandung kencing sehingga vesika sering berkontraksi meskipun belum penuh. Gejala iritasi disebabkan hipersensitivitas otot detrusor

yaitu bertambahnya frekuensi kencing, nokturia, kencing sulit ditahan, dan disuria.

2.5 Diagnosis BPH

Menurut Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI) langkah-langkah yang dilakukan dalam mendiagnosis BPH adalah : ⁽⁶⁰⁾

1. Anamnesis

Beberapa hal yang ditanyakan meliputi :

- Keluhan apa yang dirasakan dan sudah berapa lama keluhan itu telah mengganggu
- Riwayat penyakit lain yang diderita, terutama penyakit pada saluran urogenitalia (pernah mengalami cedera, infeksi atau pembedahan)
- Riwayat kesehatan secara umum dan keadaan fungsi seksual
- Obat-obatan yang saat ini sedang dikonsumsi yang dapat menimbulkan keluhan kencing
- Tingkat kebugaran pasien yang mungkin diperlukan untuk tindakan pembedahan

Saat ini telah dikembangkan sistem skoring yang dapat digunakan untuk menilai berat-ringannya gejala, yaitu *Internationale Prostate Symptoms Score* (IPSS). Analisis gejalanya terdiri atas 7 pertanyaan yang masing-masing memiliki nilai 0 hingga 5 dengan total maksimum 35. IAUI menggolongkan keadaan pasien BPH berdasarkan skor yang diperoleh

menjadi : gejala ringan (skor 0-7) ; gejala sedang (skor 8-19) ; dan gejala berat (skor 20-35).

2. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan pada regio suprapubik untuk mencari kemungkinan adanya distensi buli-buli, biasanya akan teraba massa kistik di daerah supra simfisis akibat retensi urin. Perlu pula dinilai status mental pasien secara umum, keadaan neurologis dan fungsi neuromuskular ekstremitas bawah.⁽⁶⁰⁾

Pemeriksaan colok dubur atau *digital rectal examination* (DRE) sangat penting dilakukan untuk memperkirakan adanya pembesaran prostat, konsistensi prostat, dan adanya nodul yang merupakan salah satu tanda dari keganasan prostat, serta simetri antar lobus dan batas prostat. Disamping itu perlu diperhatikan pula tonus sfingter ani dan reflek bulbokavernosus, untuk menyingkirkan adanya buli-buli neurogenik, dan mukosa rektum.⁽⁴⁾

3. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium berperan dalam menentukan ada tidaknya komplikasi.

1. Darah : ureum dan kreatinin
2. Elektrolit
3. *Blood Urea Nitrogen* (BUN)

4. *Prostate Spesific Antigen (PSA)*
 5. Gula darah
 6. Kultur urin dan sensitifitas test
 7. Urinalisis dan pemeriksaan mikroskopik
 8. Sedimen urin
-
4. Pemeriksaan pencitraan
 1. Foto Polos Abdomen (FPA)
 2. Pielografi Intravena (IVP)
 3. Sistogram retrograd
 4. USG secara transrektal (*Transrectal Ultrasonography = TRUS*)
 5. Pemeriksaan sistografi
 6. MRI atau CT jarang dilakukan
-
5. Pemeriksaan lain, menurut IAUUI sebagai berikut :
 1. Uroflowmetri
 2. Pemeriksaan Tekanan Pancaran (*Pressure Flow Studies*)
 3. Pemeriksaan Volume Residu Urin
 4. Uretrosistoskopi
 5. Pemeriksaan Urodinamika

2.6 Tatalaksana BPH

A. *Watchful Waiting*

Pada metode ini penderita hanya diamati dan dilakukan evaluasi berkala, tanpa mendapat terapi lain. Metode ini dapat dilaksanakan pada penderita dengan keluhan yang ringan dengan skor IPSS <7 atau Madsen Iversen <9. Nasehat yang diberikan pada pasien adalah mengurangi minum setelah makan malam untuk mengurangi terbangun pada malam hari untuk buang air kecil (nokturia), menghindari obat-obat dekongestan (parasimpatolitik), mengurangi minum kopi dan tidak diperbolehkan minum alkohol agar tidak terlalu sering miksi. Setiap 3 bulan kontrol keluhan (sistem skor), sisa kencing dan pemeriksaan colok dubur.

B. *Medikamentosa*

Tujuan yang ingin dicapai dengan terapi medikamentosa adalah ;

- (1) Mengurangi resistensi otot polos prostat sebagai komponen dinamik
- (2) Mengurangi volume prostat sebagai komponen yang statik

Dapat diberikan pada penderita BPH yang telah menyebabkan gejala-gejala yang mengganggu dan membahayakan kesehatan.

Secara klinik, derajat beratnya dibagi menjadi 4 derajat yaitu ;

- Derajat 1, apabila ditemukan keluhan prostatismus, pada DRE ditemukan penonjolan prostat dan sisa urin kurang dari 50 ml.

- Derajat 2, apabila ditemukan gejala dan tanda seperti derajat 1, prostat lebih menonjol, batas atas masih teraba, dan sisa urin lebih dari 50 ml, tetapi kurang dari 100 ml.
- Derajat 3, seperti derajat 2, hanya batas atas prostat atas tidak teraba lagi dan sisa urin lebih dari 100 ml.
- Derajat 4, apabila telah terjadi retensi urin total.

Pada penderita derajat 1 pada umumnya belum memerlukan tindakan operatif tetapi tindakan konservatif yaitu dengan obat-obatan.

Jenis obat yang digunakan adalah⁽³²⁾ :

a. *Antagonis reseptor adrenergik alfa* berupa :

Preparat non selektif : fenoksibenzamin

Preparat selektif masa kerja pendek : prazosin, aluzosin, indoramin

Preparat selektif masa kerja lama : tamsulosin, doksazosin, terazosin

b. *Inhibitor 5 alfa reduktase* berupa : finasteride, dutasteride

c. Fitofarmaka berupa : palem kendil (*Sabal serrulatum*), rumput Afrika (*Hypoxis rooperi*), biji waloh (*Cucurbita pepo*)

- ***5 α Reduktase Inhibitor***

a. Farmakologi

Dutasteride dan finasteride adalah obat-obatan golongan *5 α reduktase inhibitor* yang merupakan enzim yang berperan dalam menghambat perubahan testosteron menjadi dehidrotestosteron (DHT)

pada kelenjar prostat. DHT adalah androgen primer pada kelenjar prostat yang mempunyai peran utama dalam penyakit BPH dan kelainan prostat lainnya⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾, maupun alopecia androgen.^(65,66)

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

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). Pada 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%. Sedangkan pemberian jangka lama finasteride 5 mg sehari selama 4 tahun pada pasien BPH, konsentrasi DHT akan turun 70%.⁽⁶⁷⁾

b. 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.^(67,68,69)

Pada pemakaian jangka lama, kedua obat tersebut akan terakumulasi secara lambat untuk mencapai kondisi stabil, meskipun penurunan serum DHT terjadi secara cepat.^(67,68) 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.⁽⁶⁸⁾

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.⁽⁶⁸⁾

Kedua obat tersebut memiliki *safety margin* yang luas hingga bisa diberikan > 10 kali dosis normal yang direkomendasikan untuk 10-12 minggu tanpa peningkatan efek samping. 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. Dutasteride dengan pemakaian dosis 5 mg sehari tidak berefek pada QTc interval.⁽⁶⁸⁾

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.⁽⁶⁸⁾

c. Peran *5 α Reduktase Inhibitor* dalam menghambat angiogenesis

Bagaimana mekanisme testosteron mempengaruhi aliran darah prostat belum banyak diketahui, efek DHT menyebabkan produksi beberapa vasoaktif dan faktor angiogenik yang menyebabkan vasodilatasi dan angiogenesis.⁽⁷⁰⁾ Agen *5 α reduktase inhibitor* disebutkan dapat menurunkan ekspresi dari *hypoxia induced factor – 1 alpha (HIF - 1 α)* dan *vascular endothelial growth factor (VEGF)*, *basic fibroblas growth factor (bFGF)* pada jaringan sub epithelial prostat.⁽⁷¹⁾ 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.⁽³⁴⁾ Mekanisme *5 α reduktase inhibitor* sebagai penghambat angiogenesis dengan menurunkan kadar VEGF. VEGF diproduksi oleh tumor untuk pertumbuhan pembuluh darah.⁽⁷⁰⁾ Pertumbuhan epitel prostat diawali oleh pertumbuhan vaskularnya, berarti pertumbuhan vaskular lebih dulu dari pertumbuhan organnya.⁽⁷²⁾ Efek pemutusan mekanisme konversi dari testosteron ke DHT oleh agen *5 α reduktase inhibitor* ini menyebabkan penurunan aktivitas androgen mengontrol *growth factor* untuk angiogenesis sehingga terjadi penurunan angiogenesis selanjutnya terjadi penurunan perdarahan prostat.⁽⁷³⁾ Antiandrogen telah dipercaya dapat menekan angiogenesis pada BPH.⁽⁷⁴⁾ 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.^(73,75)

- **Fitoterapi Tomat (*Solanum Lycopersicum*)**

- a. Struktur & sifat kimia lycopene

Sistematika tanaman tomat menurut para ahli botani adalah sebagai berikut:

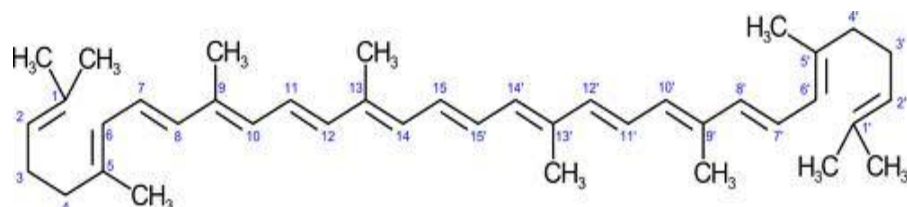
<i>Kingdom</i>	: <i>Plantae</i>
<i>Subkingdom</i>	: <i>Trachebionta</i>
<i>Divisio</i>	: <i>Magnoliophyta</i>
<i>Kelas</i>	: <i>Magnoliopsida</i>
<i>Subkelas</i>	: <i>Asteridae</i>
<i>Ordo</i>	: <i>Solanales</i>
<i>Famili</i>	: <i>Solanaceae</i>
<i>Genus</i>	: <i>Solanum</i>
<i>Species</i>	: <i>Solanum Lycopersicum</i>
<i>Nama binomial</i>	: <i>Lycopersicon esculentum L.</i>

Lycopene merupakan pigmen yang memberi warna merah yang terkandung di dalam buah-buahan, seperti tomat, semangka, anggur dan jambu biji yang berwarna merah, dan aprikot serta hasil pengolahan tomat lain. Lycopene, dengan rumus kimia $C_{40}H_{56}$, dan berbobot molekul

536,89, adalah senyawa fitokimia (disintesa oleh tumbuhan dan mikroorganisme) yang larut dalam lemak. ⁽⁷⁶⁾ Gambar 2.

Lycopene merupakan salah satu antioksidan kuat yang hanya dapat disintesis oleh mikroorganisme dan tanaman.⁽⁷⁸⁾ Lycopene termasuk golongan karotenoid dan isomer asiklik dari β -caroten, namun tidak memiliki aktivitas sebagai provitamin A.^(77,78,79) Lycopene bersifat sangat jenuh, terdiri dari sebelas ikatan ganda terkonjugasi dan dua ikatan ganda yang tidak terkonjugasi konjugasi.^(77,78,79)

Lycopene dapat mengalami isomerasi membentuk isomer cis-trans yang di induksi oleh cahaya, suhu, atau reaksi kimia.^(77,79-82) Sebagian besar lycopene yang terkandung di dalam tanaman memiliki konfigurasi trans. Konfigurasi trans merupakan bentuk lycopene yang paling stabil.⁽⁷⁷⁾ Konfigurasi lycopene yang ditemukan pada plasma manusia adalah campuran konfigurasi cis dan trans dengan perbandingan yang sama, namun kadar isomer cis yang sangat tinggi ditemukan pada prostat dan hati.^(77,78,79) Hal ini karena penyerapan lycopene dalam bentuk cis lebih baik dibandingkan dalam isomer trans.^(77,78,79)



Gambar 2. Struktur Kimia Lycopene.

(Sumber : https://www.phytojournal.com/lycopene_and_lutein)

b. Bioavailabilitas carotenoid lycopene

Sifat kimia lycopene lainnya adalah bentuk kristalnya yang seperti jarum, panjang, dalam bentuk tepung berwarna kecoklatan. Lycopene bersifat hidrofobik kuat dan lebih mudah larut dalam kloroform, benzena, heksana, dan pelarut organik lainnya. Degradasi lycopene dapat melalui proses isomerisasi dan oksidasi karena cahaya, oksigen, suhu tinggi, teknik pengeringan, proses pengelupasan, penyimpanan dan asam. Studi lain menyatakan bahwa bioavailabilitas lycopene dipengaruhi dosis konsumsi dan adanya karotenoid lain seperti misalnya β -karoten.⁽⁸³⁾

Ketersediaan biologi (*bioavailability*) lycopene dipengaruhi oleh bentuk molekul, jumlah lycopene dalam makanan, kandungan matriks bahan makanan, medium lemak atau minyak, efek serat makanan dan interaksi dengan karotenoid lain. Metabolisme lycopene terjadi bersamaan dengan metabolisme lemak. Di dalam duodenum misel yang mengandung lycopene masuk ke dalam mukosa sel usus melalui difusi pasif setelah dicerna oleh lipase pankreas dan diemulsi garam empedu. Selanjutnya dibawa ke dalam aliran darah melalui system limfatik. Lycopene didistribusikan ke jaringan terutama melalui LDL. Lycopene paling banyak kandungannya pada beberapa jaringan antara lain testis, kelenjar adrenal, hati dan prostat.⁽⁸⁴⁾

Lycopene bersifat lipofilik dan beredar dalam sirkulasi dengan berikatan pada lipoprotein. Absorpsi lycopene oleh kelenjar prostat terjadi secara pasif, ketika lipoprotein yang membawa lycopene beredar di dalam sirkulasi jaringan prostat.⁽⁸⁴⁾

Beberapa studi klinis mengenai dosis yang telah di ujikan pada manusia beragam mulai dari 13 mg sampai dengan 75 mg / hari.⁽⁹⁵⁻⁹⁹⁾ Namun dosis lazim yang biasanya dipakai pada manusia berdasarkan penelitian yang ada adalah 40 mg/hari.^(100,101) Belum ada dosis toksik yang pasti pada manusia, namun telah dilakukan beberapa penelitian pada hewan coba untuk mengetahui dosis toksik dari lycopene dengan hasil yang beragam. *W. Mellert et al* membuktikan bahwa pemberian ekstrak tomat atau lycopene peroral secara kontinyu selama 13 minggu pada tikus *Wistar* dengan dosis 324 mg *synthetic* lycopene/kg/hari tidak didapatkan efek toksik yang signifikan.

Tabel 1. Kandungan Likopen Dalam Beberapa Buah dan Sayur

Bahan Makanan	Jumlah ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)
Tomat segar	3000 – 3100
Tomat rebus	9700
Jus Tomat	8600 – 9300
Saos Tomat	9900 – 17000
Semangka	4100 – 4900
Anggur merah	1500 – 3400
Jambu biji	5400

Modifikasi dari : Reesannen. T⁵¹

c. Efek carotenoid lycopene

- Mekanisme antioksidan

Seperti yang telah dibahas sebelumnya 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 essensial 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.⁽⁷⁷⁾

Pada pencegahan kanker prostat, lycopene bekerja sebagai antioksidan jenis *free radical scavenger*. Lycopene berfungsi secara langsung mencegah reaksi oksidasi yang berlebihan pada jaringan kelenjar prostat. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, bioavailabilitas lycopene relatif tinggi pada jaringan prostat. Hal tersebut meningkatkan efektivitas lycopene sebagai antioksidan.^(77,78) Lycopene melindungi jaringan dengan mendonorkan elektronnya ke senyawa ROS, RNOS, dan radikal bebas lainnya seperti nitrogen oksida (NO₂), gugus thiyil reaktif dan sulphonil (RSO₂). Lycopene mencegah kerusakan biomolekul sel seperti lipid, *low density lipoprotein* (LDL), protein dan DNA akibat reaksi oksidasi.^(77,78)

Suplemen gizi dan tumbuhan yang banyak digunakan untuk menghilangkan gejala di LUTS, baik sebagai intervensi tunggal atau kombinasi, telah menunjukkan hasil yang menjanjikan. Dalam studi klinis mengenai kandungan lycopene dalam buah tomat, pemberian lycopene terbukti dapat menurunkan kadar plasma PSA pada penderita BPH. Hal ini berkaitan dengan proses apoptosis (*cell cycle arrest*) dan *growth factor signaling*.⁽⁸⁵⁾ Salah satu studi klinis mengatakan bahwa lycopene pada dosis 15 mg yang diberikan dalam jangka waktu 6 bulan dapat menghambat progres penyakit dan mengurangi gejala pada pasien BPH.⁽⁷⁶⁾

- *Modulation of growth factor & growth factor receptor signaling*

Faktor pertumbuhan / sumbu *signaling receptor* faktor pertumbuhan sangat penting untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup seluler dan dianggap sebagai target terapeutik yang menarik dari banyak kanker manusia. Beberapa faktor pertumbuhan, termasuk faktor pertumbuhan mirip insulin (IGFs), faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), dan *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), memainkan peran penting dalam karsinogenesis, invasi, dan metastasis. Faktor-faktor ini secara langsung mengatur fungsi seluler dengan berinteraksi dengan reseptor permukaan sel tertentu dan mengaktifkan berbagai kaskade sinyal intraseluler seperti jalur PI3K / Akt / mTOR intraseluler dan kinase Ras / Raf / MAP termasuk ERK, p38, dan c-jun N-terminal kinase (JNK). Aktivasi abnormal dari jalur sinyal tersebut menyebabkan pertumbuhan dan kelangsungan hidup yang menekan apoptosis dan mendorong perkembangan siklus sel, angiogenesis, dan aktivitas metastasis pada berbagai jenis kanker.

Faktor pertumbuhan keluarga IGF (IGF-1 dan IGF-2) sangat penting untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup. Tindakan IGF diatur oleh enam protein pengikat IGF terlarut (IGFBPs) yang mengikat IGF dengan afinitas dan kekhususan yang tinggi. Setelah mengikat reseptor IGF-1 membran (IGF-1R), IGF-1 mengaktifkan jalur PI3K / Akt / mTOR dan Ras / Raf / MAP kinase, yang mengatur berbagai proses biologis menuju keganasan.⁽⁸⁶⁾ Telah ditunjukkan bahwa lycopene telah terbukti mempengaruhi beberapa jalur sinyal IGF-1 yang diaktifkan.⁽⁸⁷⁾

PDGF, faktor pertumbuhan lain yang dihambat oleh lycopene, adalah stimulator kuat pertumbuhan dan motilitas sel otot polos (SMC) dan fibroblast, yang mendorong pertumbuhan tumor melalui interaksi sel stroma-tumor.⁽⁸⁸⁾ Faktor ini memberikan efeknya pada sel target dengan mengikat spesifisitas berbeda dengan reseptornya, PDGFR-A dan PDGFR-B. Dalam studi fungsional, lycopene menghambat proliferasi dan migrasi PMG yang dipicu PDGF-BB. Lycopene juga menghambat sinyal PDGF-BB yang diinduksi pada fibroblast manusia, serta fosforilasi ERK1 / 2, p38, dan JNK.⁽⁸⁹⁾ Selanjutnya, lycopene menghambat SMC dan migrasi fibroblast dengan mengurangi pensinyalan PDGF-AA dan PDGF-AB yang diukur dengan fosforilasi PDGFR- α dan aktivasi kinase hilir.

Penelitian lain menyebutkan bahwa lycopene mampu menghambat ekspresi cyclin D1 pada G0/G1.⁽⁹⁰⁾ Penelitian lain juga melaporkan bahwa lycopene menekan progresi *cell cycle* pada sel kanker payudara melalui penghambatan ekspresi cyclin D1 sehingga menghambat proliferasi sel dan menginduksi apoptosis.⁽⁹¹⁾ Cyclin merupakan protein yang berperan dalam progresi siklus sel dan mengaktivasi *cyclin dependent kinase* untuk mengeluarkan sel dari fase G0 memasuki fase G1.⁽⁹²⁾ Sel dalam keadaan istirahat, atau berada pada fase G0, dapat menginisiasi daur sel kembali jika sel merespon faktor pertumbuhan. Untuk mengawali kembali fase G1, sel memerlukan aktivasi berbagai kompleks cyclin-CDK dan faktor transkripsi yang akan memicu ekspresi protein-protein yang diperlukan untuk replikasi DNA. Dengan adanya penghambatan kompleks cyclin-CDK, sel tidak dapat

menyelesaikan daur selnya sehingga pertumbuhannya juga akan terhenti. Dengan penghambatan aktivitas daur sel tersebut maka lycopene memiliki sifat antiproliferatif yang dapat menekan pertumbuhan sel kanker.⁽⁹³⁾

C. Terapi intervensi

Teknik pembedahan dapat dilakukan dengan beberapa cara, yaitu :

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

TURP masih merupakan standar emas. Indikasi TURP adalah gejala-gejala sedang sampai berat, volume prostat kurang dari 90 gram dan pasien cukup sehat untuk menjalani operasi. Komplikasi TURP jangka pendek adalah perdarahan, infeksi, hiponatremia, atau retensi karena bekuan darah. Sedangkan komplikasi jangka panjang adalah striktur uretra, ejakulasi retrograde (50-90%) atau impotensi (4-40%).⁽⁹⁴⁾

