

BAB VI

PEMBAHASAN

Pembesaran kelenjar prostat jinak timbul pada laki-laki usia 50 tahun sebanyak lebih dari 50%, dan insidennya terus meningkat seiring bertambahnya usia.⁽¹⁾ 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.⁽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) yang merupakan salah satu standar operasi untuk menghilangkan gejala LUTS maupun retensi urin pada penderita BPH. Namun prosedur ini juga membutuhkan perawatan di rumah sakit, oleh karena masih tingginya komplikasi yang dapat terjadi selama dirawat maupun setelah pulang dari rumah sakit. Komplikasi biasanya berupa hematuria dan *clot retensi* yang bahkan kadang diperlukan tindakan reoperasi.

Beberapa penelitian terus dikembangkan untuk mencari faktor penghambat angiogenesis (anti angiogenik), salah satunya terapi dengan *5 α reduktase inhibitor*. 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. 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)

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan kombinasi dutasteride dan lycopene yang diberikan preoperatif dapat menurunkan derajat angiogenesis dan perdarahan pada pasien BPH yang akan dilakukan TURP dengan cara membuktikan bahwa jumlah MVD prostat dan selisih jumlah eritrosit pada kelompok yang diberi kombinasi dutasteride dan lycopene lebih kecil dibandingkan dengan kelompok yang diberi dutasteride tunggal dan menganalisis korelasi antara jumlah MVD dan selisih jumlah eritrosit pada kelompok yang diberi kombinasi dutasteride dan lycopene.

Subyek dalam penelitian ini dibagi menjadi 2 kelompok secara random alokasi, yaitu, kelompok Kontrol (K) diberikan terapi sehari 1 kapsul dutasteride 0,5 mg + 1 kapsul placebo dan kelompok Perlakuan (P) diberikan terapi sehari 1 kapsul dutasteride 0,5 mg + 1 kapsul lycopene 30 mg. Kedua kelompok masing-masing meminum obat selama 30 hari, dan apabila pada hari ke 30 belum bisa dilakukan operasi, maka obat diteruskan sampai dengan dilakukan operasi.

Pada uji hipotesis pertama diperoleh nilai $p = 0,044$ dengan $p < 0,05$. Hasil tersebut menunjukkan bahwa jumlah MVD pada kelompok yang diberi kombinasi dutasteride dan lycopene lebih kecil dibandingkan dengan kelompok yang diberi dutasteride tunggal. Dengan demikian, hipotesis yang pertama dapat diterima.

Analisis data variabel jumlah MVD ditemukan rerata lebih rendah pada kelompok pasien yang diberi kombinasi dutasteride dan lycopene (Kelompok P) dibandingkan dengan kelompok yang diberi dutasteride tunggal (Kelompok K). Berdasarkan perbandingan antar kelompok menunjukkan bahwa nilai rata-rata kelompok P adalah $18,30 \pm 7,62\%$, sedangkan kelompok K adalah $28,20 \pm 12,33\%$.

Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa pengaruh dari lycopene dapat menurunkan jumlah MVD dan dapat memiliki pengaruh terapi yang bersifat sinergis terhadap dutasteride tunggal. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh *Schwarz S et al* yang mengatakan bahwa lycopene dapat menghambat perkembangan penyakit dan memperbaiki gejala pada pasien BPH. Beberapa mekanisme yang terjadi adalah :

- Mekanisme antioksidan

Lycopene merupakan 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. Lycopene juga memiliki kemampuan melindungi limfosit dari kerusakan yang diinduksi oleh NO dua kali lebih baik dibandingkan dengan β -caroten.⁽⁷⁷⁾ Lycopene bekerja sebagai antioksidan jenis *free radical scavenger* pada kanker prostat dengan bekerja secara langsung mencegah reaksi oksidasi yang berlebihan pada jaringan.^(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)

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

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.

Pada uji hipotesis kedua diperoleh nilai $p = 0,048$ dengan $p < 0,05$. Hasil tersebut menunjukkan bahwa selisih eritrosit pada kelompok yang diberi kombinasi dutasteride dan lycopene lebih kecil dibandingkan dengan kelompok yang diberi dutasteride tunggal. Hal ini berkaitan dengan jumlah MVD pada hipotesis pertama dimana proses angiogenesis yang berlebihan pada suatu jaringan akan menyebabkan meningkatnya jumlah pembuluh darah baru yang terbentuk. Pembuluh darah baru ini akan memasok sel-sel darah sebagai nutrisi untuk jaringan baru tersebut. Apabila terjadi kerusakan pada jaringan seperti pada tindakan operasi, maka komponen pengisi lumen pembuluh darah tersebut akan ikut terbuang dan menyebabkan perdarahan.

Analisis data variabel selisih eritrosit ditemukan rerata lebih rendah pada kelompok pasien yang diberi kombinasi dutasteride dan lycopene (Kelompok P) dibandingkan dengan kelompok yang diberi dutasteride tunggal (Kelompok K). Berdasarkan perbandingan antar kelompok menunjukkan bahwa nilai rata-rata kelompok P adalah $-0,37 \pm 0,17\%$, sedangkan kelompok K adalah $-0,15 \pm 0,09\%$. Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa pengaruh dari lycopene dapat menurunkan selisih eritrosit dan dapat memiliki pengaruh terapi yang bersifat sinergis terhadap dutasteride tunggal.

Dengan menggunakan teknik analisis korelasi *Spearman* antara jumlah MVD dan selisih eritrosit didapatkan koefisien korelasi $r=0,480$ dengan $p<0,05$. Terdapat hubungan antara jumlah MVD dan selisih eritrosit pada pasien BPH yang akan dilakukan TURP yang diberi kombinasi dutasteride dan lycopene. Dengan demikian, hipotesis ketiga dapat diterima. Berdasarkan koefisien korelasinya, menunjukkan bahwa hubungan antara variabel mempunyai kekuatan sedang. Semakin rendah jumlah MVD maka perdarahan yang terjadi pada pasien BPH yang akan dilakukan TURP akan semakin rendah pula, dinilai dari selisih eritrosit pre-operasi dan post-operasi, demikian pula sebaliknya.