

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Masalah kesehatan utama bagi laki-laki diatas 50 tahun adalah pembesaran kelenjar prostat jinak atau *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH) dan meningkat dengan bertambahnya usia.⁽¹⁾ Gambaran mikroskopik BPH sekitar 50 % didapatkan pada usia 50-59 tahun, 70% pada usia 60-69 tahun dan meningkat hingga 90% pada pria berusia 80 tahun keatas.⁽²⁾ Amerika Serikat, didapatkan hampir 14 juta pria menderita BPH. Prevalensi dan kejadian BPH di Amerika Serikat terus meningkat pada tahun 1994-2000 dan tahun 1998-2007. Peningkatan jumlah insiden ini diprediksi akan terus berlangsung sampai beberapa dekade mendatang.^(3,4)

Angka kejadian BPH di Indonesia bervariasi sekitar 24-30 % dari kasus urologi yang dirawat di beberapa rumah sakit. Berdasarkan data didapatkan dalam rentang 1994-1997 jumlah penderita BPH di RS Cipto Mangunkusumo menangani 462 kasus, di RS Hasan Sadikin Bandung selama kurun 1976-1985 tercatat 1.038 kasus. Kasus BPH di RS Dr Soetomo Surabaya terdapat 1.948 kasus pada periode 1993-2002. Jumlah penderita BPH di RS Dr Kariadi Semarang selama periode tahun 2008-2010 yang menjalani operasi sebanyak 293 pasien, rawat inap 229 pasien, dan rawat jalan 1220 pasien.

BPH merupakan penyebab sekunder terjadinya LUTS pada pria yang paling sering ditemukan dan meningkat dengan bertambahnya usia.⁽⁵⁾ Hiperplasia dari

zona transisi kelenjar prostat dapat menyebabkan timbulnya obstruksi kandung kemih dengan gejala seperti frekuensi, urgensi, *hesitancy*, *intermittency* dan retensi urin.⁽⁶⁾ Retensi urin merupakan keluhan yang paling serius yang dapat menyebabkan timbulnya stress, kecemasan, nyeri dan ketidak nyamanan pada pasien sehingga secara tidak langsung berpengaruh terhadap kualitas hidup pasien tersebut.⁽⁷⁾

Tujuan terapi pada penderita BPH adalah mengembalikan kualitas hidup penderita dimana terapi yang diberikan tergantung pada derajat keluhan dan keadaan pasien. Pilihannya adalah mulai dari tanpa terapi (*watchful waiting*), medikamentosa, dan terapi intervensi. Pasien yang tidak merespon pengobatan medis sering menjalani *trans urethral resection of the prostate* (TURP), yang merupakan *gold standard* tindakan operasi pada BPH. The American Urological Association dan The European Urological Association merekomendasikan TURP sebagai pilihan tindakan operasi pada prostat berukuran 30-80 mL.^(8,9,10) Komplikasi yang umumnya sering terjadi pada TURP baik durante maupun post operasi adalah perdarahan dimana hal tersebut akan meningkatkan angka morbiditas maupun mortalitas.⁽²⁾ Kehilangan darah selama periode perioperatif lebih dari 1 liter terjadi pada 13 % penderita yang menjalani operasi TURP akan meningkatkan resiko hemodinamik yang tidak stabil dan menjadikan kebutuhan akan tranfusi. Hematuria dan clot retensi pasca TURP yang bisa terjadi pada 6-11 % kasus secara tidak langsung berpengaruh terhadap lama perawatan di rumah sakit, bahkan kadang diperlukan tindakan reoperasi.⁽¹²⁾

Mudahnya terjadi perdarahan pada tindakan TURP salah satunya disebabkan karena pada BPH terjadi proses angiogenesis yang dibuktikan dengan adanya peningkatan kepadatan jumlah pembuluh darah dan luas penampang pembuluh

darah per lapangan pandang pada spesimen prostat. Selain itu spasme atau kontraksi dari vesica urinaria akan meningkatkan timbulnya perdarahan saat TURP. Berbagai macam usaha dilakukan untuk mengurangi perdarahan saat TURP, antara lain koagulasi yang baik durante operasi, pemahaman yang baik anatomi kelenjar prostat, traksi kateter, posisi balon kateter, kelancaran cairan irigan, penghentian obat-obatan yang akan menyebabkan pemanjangan waktu perdarahan maupun pembekuan. Jumlah perdarahan yang terjadi durante operasi tergantung dari volume prostat, lama tindakan, ketrampilan operator dan adanya faktor komorbiditas seperti hipertensi serta diabetes mellitus.⁽¹²⁾

Beberapa penelitian terus dikembangkan untuk mencari faktor penghambat angiogenesis (anti angiogenik) salah satunya terapi dengan 5 α reduktase inhibitor. 5 α reduktase inhibitor merupakan terapi medis yang digunakan pada kasus BPH, dimana efek obat tersebut mengganggu konversi testosteron menjadi dihidrotestosteron (DHT). Dengan demikian dapat mencegah pertumbuhan jaringan prostat dan bahkan menyebabkan apoptosis sel prostat, sehingga mengakibatkan pengurangan ukuran prostat dan perbaikan gejala yang berhubungan dengan BPH.^(13,14,15) Terdapat dua macam obat golongan 5 α reduktase inhibitor, yaitu finasteride dan dutasteride. Obat golongan 5 α reduktase inhibitor dapat menurunkan ekspresi dari *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *micro vascular density* (MVD) pada jaringan sub epithelial prostat. Obat 5 α reduktase inhibitor dapat mencegah perdarahan spontan pada BPH. Beberapa penelitian melaporkan bahwa 5 α reduktase inhibitor berdampak pada perdarahan *preoperative* dan *intraoperative* selama operasi BPH.^(16,17)

Penggunaan finasteride selama 2-4 minggu *preoperative* dapat menurunkan kehilangan darah total, kehilangan darah per gram jaringan prostat yang direseksi,

perubahan tingkat hemoglobin, *micro vascular density* (MVD), dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Sebaliknya, penggunaan dutasterida pada *preoperative* dalam jangka waktu yang sama tidak berdampak pada MVD spesimen prostat maupun pada perdarahan *intraoperative*.⁽¹⁸⁾ Penelitian lain juga menemukan hal yang serupa bahwa *pretreatment* 2 sampai 4 minggu dengan dutasteride tidak secara signifikan mengurangi kehilangan darah selama atau setelah TURP dibandingkan dengan plasebo, meskipun terjadi penurunan signifikan pada DHT intraprostatik.⁽¹⁹⁾ Beberapa penelitian lainnya telah melaporkan temuan serupa dan merekomendasikan bahwa dutasteride diambil untuk durasi yang lebih lama.⁽¹¹⁾

Penelitian lain menemukan penurunan kehilangan darah yang signifikan pada penggunaan dutasteride 0,5mg selama lebih dari 4 minggu sebelum operasi. Sedangkan vaskularitas pada jaringan prostat, terutama di daerah periuretra berkurang setelah menggunakan dutasteride 0,5mg selama 6 minggu.⁽²⁰⁾ *Pretreatment* dengan dutasteride selama 6 minggu sebelum TURP mengurangi perdarahan bedah, volume prostat dan berat prostat yang direseksi.⁽²¹⁾ Penelitian lain didapatkan bahwa setelah mengkonsumsi dutasteride selama 7 hari, dari pengamatan melalui Doppler *transrectal prostatic ultrasonography* didapatkan aliran darah ke kelenjar prostat berkurang sehingga hal ini mengindikasikan bahwa vaskularisasi telah berubah selama waktu pengobatan singkat tersebut.⁽²²⁾ Penelitian yang serupa didapatkan bahwa pengobatan dutasteride 0,5 mg selama 2 minggu sebelum TURP mengurangi *micro vascular density* (MVD) pada daerah suburetra.⁽²³⁾

Lycopene adalah suatu karotenoid pigmen merah yang banyak ditemukan dalam buah tomat dan buah-buahan lain yang berwarna merah.⁽²⁴⁾ *Lycopene*

merupakan senyawa potensial untuk antikanker dan mempunyai aktifitas antioksidan dua kali lebih kuat dari β karoten dan sepuluh kali lebih kuat dari vitamin E. Sumber *lycopene* terbesar dapat diperoleh dari buah tomat.^(25,26) Kandungan senyawa dalam buah tomat di antaranya solanin (0,007%), saponin, asam folat, asam malat, asam sitrat, bioflavonoid (termasuk *lycopene*, α dan β -karoten), protein, lemak, vitamin, mineral dan histamin.⁽²⁷⁾ *Lycopene* merupakan salah satu kandungan kimia paling banyak dalam tomat, dalam 100 gram tomat rata-rata mengandung *lycopene* sebanyak 3-5 mg.⁽²⁸⁾ Penelitian sebelumnya didapatkan bahwa *Lycopene* dapat menekan inisiasi, progresi dan metastasis dari berbagai tumor dengan menargetkan banyak molekul pensinyalan. Molekul pensinyalan dalam hal ini termasuk berbagai faktor transkripsi, faktor pertumbuhan, sitokin inflamasi, protein kinase, dan molekul onkogenik lainnya. *Lycopene* dapat menghambat beberapa sinyal *growth factor*, termasuk sinyal *insulin-like growth factors* (IGF), sinyal *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan *platelet-derived growth factor* (PDGF) yang secara langsung dan atau tidak langsung mengakibatkan penurunan pertumbuhan sel dengan menginduksi apoptosis, dan menghambat terjadinya angiogenesis.⁽²⁹⁾

Hypoxia inducible factor-1 alpha (HIF 1 α) terlibat dalam banyak jalur kompensasi seperti angiogenesis, metabolisme glukosa, kelangsungan hidup dan perkembangan tumor.⁽³⁰⁾ *Hypoxia inducible factor-1 alpha* (HIF 1 α) membantu mempertahankan homeostasis oksigen melalui induksi glikolisis, eritropoesis dan angiogenesis (VEGF) yang selanjutnya berakibat pada proliferasi tumor, progresi ganas dan prognosis buruk.^(31,32) Banyak laporan telah menunjukkan pengamatan serupa dimana *lycopene* memiliki respon penghambatan pada HIF-1 pada penelitian *in vivo* dan *in vitro*.⁽³³⁾ Sebuah studi komperatif terhadap berbagai

antioksidan didapatkan *lycopene* memiliki aktivitas pencegahan kanker melalui penghambatan aktifitas HIF 1 α .⁽³⁴⁾ Dimana terjadi penghambatan ekspresi HIF 1 α selama karsinogenesis prostat dengan konsumsi tomat dan atau *lycopene*.⁽³⁵⁾ Beberapa literatur juga mendukung bahwa konsumsi tomat dan atau *lycopene* dapat menghambat ekspresi HIF 1 α selama karsinogenesis prostat.⁽³⁶⁾

Penelitian terdahulu didapatkan bahwa *lycopene* dapat menurunkan 5- α -reduktase tipe 2, enzim yang bertanggung jawab untuk mengubah testosteron menjadi ligan aktif untuk reseptor androgen. Hal ini didasari oleh penelitian sebelumnya dimana pada pemberian 15 mg *lycopene* 2 kali sehari selama 3 minggu dapat menurunkan tingkat antigen spesifik prostat (PSA) pada pasien BPH sebelum dilakukan prostatektomi. Penelitian lain didapatkan pemberian *lycopene* pada dosis 15 mg / hari selama 6 bulan, dapat menghambat perkembangan penyakit dan memperbaiki gejala pada pasien BPH. Efek yang sama juga ditemukan pada finasteride dan dutasteride, dimana obat-obat tersebut menargetkan enzim 5- α -reduktase tipe 2 untuk dihambat.⁽³⁶⁾

Berdasarkan literatur yang ada ditemukan bahwa terdapat hubungan antara *lycopene* dengan dutasteride yang sama-sama memiliki efek sinergisme dalam hal menghambat angiogenesis. Kedua agen tersebut akan bersama-sama menurunkan dan menghambat beberapa sinyal *growth factor* yang secara langsung dan atau tidak langsung mengakibatkan penurunan pertumbuhan sel dengan menginduksi apoptosis dan menghambat terjadinya angiogenesis. Pada penelitian ini peneliti menggunakan kombinasi dutasteride 0,5 mg dan *lycopene* 30 mg untuk menurunkan perdarahan pada BPH pasca TURP. Salah satu parameter dalam menilai efektivitas kedua obat tersebut dalam mengurangi kepadatan pembuluh

darah dan luas pembuluh darah setelah pemberian agen tersebut adalah HIF-1 α dan mengukur selisih penurunan kadar hematokrit.

1.2 Perumusan Masalah

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

1. Umum

Apakah kombinasi dutasteride dan *lycopene* dapat mengurangi perdarahan ditinjau dari ekspresi HIF-1 α dan kadar hematokrit pada pasien BPH yang dilakukan TURP?

2. Khusus

1. Apakah kombinasi dutasteride dan *lycopene* dapat menekan ekspresi HIF - 1 α yang lebih besar dibandingkan pemberian dutasteride secara tunggal?
2. Apakah didapatkan penurunan kadar hematokrit *pre* dan *post* TURP yang lebih kecil pada pemberian kombinasi dutasteride dan *lycopene* dibandingkan pemberian dutasteride secara tunggal?

1.3 Orisinalitas Penelitian

Penelitian-penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya:

Penulis	Judul / Penerbit	Hasil
Lekas AG, Lazaris AC, Chrisofos M, Papatsoris AG, Lappas D, Patsouris E, Deliveliotis	Finasteride effects on hypoxia and angiogenetic markers in benign prostatic hyperplasia. Urology. 2006	Pemberian finasteride pada benign prostatic hyperplasia secara statistik bermakna dalam menurunkan MVD,

C.	Aug;68(2):p.436-441.	VEGF, dan HIF-1 alpha tergantung lama pemberiannya
Ku JH, Shin JK, Cho MC, Myung JK, Moon KC., Paick JS.	Effect of dutasteride on the expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha, vascular endothelial growth factor and microvessel density in rat and human prostate tissue. Scand J Urol Nephrol. 2009;43(6): 445 – 53.	Ekspresi HIF-1alpha dan VEGF in prostat tikus ditekan oleh dutasteride
Kim KS, Jeong WS, Park SY, Kim YT, Moon HS	The Effect of Two Weeks of Treatment with Dutasteride on Bleeding after Transurethral Resection of the Prostate. World J Mens Health 2015 April 33;1:p. 14-19	Pengobatan pra operasi dengan dutasteride selama dua minggu sebelum TURP mengurangi pendarahan bedah dan lamanya rawat inap setelah TURP.
Hahn RG, Fagerstrom T	Blood loss and postoperative complications associated with transurethral resection of	Tidak ada penurunan yang signifikan dalam kehilangan darah selama atau setelah TURP atau komplikasi

	the prostate after pretreatment with dutasteride. BJU Int.2007, Vol. 99: p. 587–594	sesudahnya dengan dutasteride dibandingkan dengan plasebo, meskipun terjadi penekanan signifikan pada DHT intraprostatik.
Pastore AL, Mariani S, Barrese F, Palleschi G, Valentini AM, Pacini L, Petrozza V, Carbone A, Cappa M	Transurethral Resection of Prostate and the Role of Pharmacological Treatment with Dutasteride in Decreasing Surgical Blood Loss J Endourol 2013;27:68-70.	menunjukkan bahwa pretreatment dengan dutasteride selama 6 minggu sebelum TURP mengurangi perdarahan bedah secara signifikan.
Yi-Ping Zhu YP, Bo Dai B, Zhang HL, Shi GH, Ye DW	Impact of preoperative 5 α -reductase inhibitors on perioperative blood loss in patients with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Urology.2015;15:47	pengobatan pra operasi dengan finasterida dapat menurunkan kehilangan darah total, kehilangan darah per gram jaringan prostat reseksi, perubahan tingkat hemoglobin, kepadatan mikrovessel (MVD), dan tingkat faktor pertumbuhan endotel vaskular. Sebaliknya, pretreatment dengan

		<p>dutasteride sebelum TURP tidak menurunkan total kehilangan darah atau MVD. Baik finasterida maupun dutasteride mengurangi waktu operasi, volume prostat, atau berat kelenjar yang resected.</p>
<p>Zong HT, Peng XX, Yang CC, Zhang Y</p>	<p>A systematic review of the effects and mechanisms of preoperative 5a-reductase inhibitors on intraoperative haemorrhage during surgery for benign prostatic hyperplasia. <i>Maturitas</i> 72.2012.p.269– 276</p>	<p>Meta-analisis ini menunjukkan bahwa pengobatan finasterida pra operasi dapat menurunkan perdarahan intraoperatif selama operasi untuk BPH, sedangkan Dutasteride praoperasi tidak berpengaruh pada perdarahan intraoperatif.</p>
<p>Herzog A, Siler U, Spitzer V, Seifert N, Denelavas A, Hunziker PB, Hunziker W, Goralczyk R, Wertz K.</p>	<p>Lycopene reduced gene expression of steroid targets and inflammatory markers in normal rat prostate. <i>FASEB J.</i> 2005; 19(2): 272-4.</p>	<p><i>lycopene</i> mengurangi sinyal androgen prostat lokal, ekspresi IGF-I, dan sinyal inflamasi basal pada jaringan prostat normal hewan coba.</p>

Schwarz S, Jevic OI, Hellmis, Koch W, Jacobi G, Biesalski K.	Lycopene Inhibits Disease Progression in Patients with Benign Prostate Hyperplasia. J Nutr. 2008; 138: 49–53.	<i>lycopene</i> menghambat perkembangan BPH
Sridevi Devaraj, Surekha Mathur, Arpita Basu, Hnin H. Aung, Vihas T. Vasu, Stuart Meyers, Ishwarlal Jialal	A Dose-Response Study on the Effects of Purified Lycopene Supplementation on Biomarkers of Oxidative Stress J Am Coll Nutr. 2008 April ; 27(2): 267–273	<i>lycopene</i> yang dimurnikan terbukti dapat menurunkan kerusakan oksidatif DNA pada dosis tinggi.
Nugroho EA, Muslim R, Riwanto I, Soetojo	The efficacy of dutasteride and green tea combination towards angiogenesis and bleeding on BPH after TURP: Study the effect on VEGF, MVD, and Hb	Kombinasi dutasteride 0,5 mg dan 1 kapsul teh hijau bermakna secara signifikan mengurangi komplikasi perdarahan selama TURP prosedur dibandingkan dutasteride atau teh hijau tunggal selama 14 hari sebelum menjalani TURP.
Irawan A, Riwanto I, Nugroho EA	The Efficacy of Dutasteride and Green Tea Towards Bleeding on BPH after TURP: Study Their Effect	Pemberian kombinasi dutasteride dan teh hijau selama paling sedikit 14 hari pre operasi TURP tidak

	On HIF-1 α Expression & Hematocrit	mengurangi ekspresi HIF - 1 α pada pasien BPH yang menjalani operasi TURP.
--	---	---

1.4 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Membuktikan efektivitas kombinasi dutasteride dan *lycopene* dalam menurunkan angka komplikasi perdarahan yang ditinjau dari ekspresi HIF-1 α dan kadar hematokrit pada pasien BPH yang menjalani operasi TURP.

2. Tujuan Khusus

1. Membandingkan kombinasi dutasteride dan *lycopene* dengan dutasteride secara tunggal terhadap HIF - 1 α pada pasien BPH yang menjalani operasi TURP.
2. Membandingkan kombinasi dutasteride dan *lycopene* dengan dutasteride secara tunggal terhadap kadar hematokrit *pre* dan *post* TURP pada pasien BPH yang menjalani operasi TURP.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Pengembangan Ilmu

- a) Memberikan informasi dan menambah wawasan bagi kalangan medis mengenai efektivitas kombinasi obat dutasteride dan *lycopene* dalam menurunkan perdarahan pada BPH pasca TURP

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 atau prostatektomi

b) Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan bahwa 5 α reduktase inhibitor maupun *lycopene* merupakan obat anti angiogenik pada kelenjar prostat

c) Dapat menurunkan angka morbiditas maupun mortalitas yang disebabkan oleh perdarahan pada saat TURP.