

BAB 6

PEMBAHASAN

Penelitian terdahulu mengemukakan bahwa agent 5 α reduktase inhibitor (dutasteride) disebutkan dapat menurunkan ekspresi dari *hypoxia induced factor – 1 alpha* (HIF - 1 α) pada jaringan sub epithelial prostat.¹⁰³ Secara teoritis 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 . HIF – 1 β diekspresikan secara konstitutif, dimana ekspresi HIF – 1 α dipertahankan pada level rendah pada kebanyakan sel dalam kondisi normal.¹⁰⁴

Dalam kondisi hipoksia, HIF – 1 α melepaskan degradasi proteosomal dan kemudian ditanslokasikan ke nukleus. Proses yang terbentuk sebagai hasil dari penghambatan aktivitas prolylhidroxylyase 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.^{104,105}

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada ekspresi HIF – 1 α pada kelompok perlakuan (P) yang diberikan kombinasi dutasteride dan *lycopene* dengan kelompok kontrol (K) yang hanya diberikan dutasteride saja. Penelitian sebelumnya didapatkan bahwa penggunaan dutasterida pada *preoperative* dalam jangka waktu 2-4 minggu 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 penekanan signifikan pada DHT intraprostatik.⁽¹⁹⁾ Beberapa penelitian lainnya telah melaporkan temuan serupa dan merekomendasikan bahwa dutasteride diambil untuk durasi yang lebih lama.⁽¹¹⁾

TURP (Transurethral Resection of Prostate) masih merupakan *gold standar* untuk penanganan kasus BPH. Komplikasi yang paling sering terjadi adalah pendarahan intra dan perioperatif. Namun pendarahan tersebut diharapkan dapat dikurangi dengan pemberian kombinasi *lycopene* dan dutasteride. Hasil uji statistika mengenai perbedaan kadar hematokrit pre dan pasca operasi antar kelompok didapatkan pada kelompok perlakuan (P) lebih sedikit terjadi penurunan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol (K).

Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi penurunan hematokrit pada pasca operasi TURP pada penelitian ini, antara lain lama tindakan dan balance cairan. Penelitian yang dilakukan oleh *Ather et al* menemukan bahwa pendarahan yang terjadi pada saat dilakukan TURP dipengaruhi oleh lama operasi dan ukuran prostat.¹⁰⁶ Penelitian yang dilakukan oleh *Kirollos et al* juga mengemukakan bahwa ukuran dari prostat mempengaruhi pendarahan pada saat

operasi TURP.¹⁰⁷ Penelitian yang dilakukan oleh *Miyao H et al* ditemukan bahwa terdapat perbedaan hematokrit pada kelompok yang mengalami syndrome TURP dengan yang asimtomatik. Penurunan hematokrit ini diasumsikan terjadi oleh karena hemodilusi pada saat operasi TURP yang juga dipengaruhi oleh lama tindakan operasi.¹⁰⁸

Penelitian yang dilakukan *Pastore et al* didapatkan penurunan hematokrit yang signifikan pada pemberian dutasteride selama 6 minggu.²¹ Namun pada penelitian yang dilakukan oleh *Hahn RG et al* tidak ditemukannya adanya perbedaan kehilangan darah yang signifikan antara kelompok yang diberikan dutasteride dengan kelompok tanpa perlakuan.¹⁹ Hasil penelitian yang dilakukan oleh *Boccon – Gilbod L et al* disimpulkan bahwa perbedaan kehilangan darah pada pasien yang diberikan dutasteride sebelumnya selama 4 minggu dibandingkan dengan kelompok tanpa perlakuan setelah dilakukan TURP menunjukkan hasil yang tidak signifikan. Hasil yang tidak signifikan diasumsikan terjadi oleh karena dipengaruhi oleh lamanya pemberian terapi yang mempengaruhi penurunan hematokrit pada operasi TURP .¹⁰⁹