

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pembesaran kelenjar prostat jinak atau disebut juga *benign prostate hyperplasia* (BPH) paling sering ditemukan pada pria usia lanjut. Keluhan dari pasien yang muncul akibat BPH dapat mengganggu aktifitas sehari-hari. 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 *lower urinary tract symptoms* (LUTS) maupun retensi urin akan meningkat pula dari 5 juta penderita menjadi 9 juta penderita pada tahun 2025.¹ Penyakit ini merupakan penyakit tersering kedua di klinik urologi di Indonesia.

Penyebab BPH sendiri belum diketahui secara pasti, tetapi sampai saat ini berhubungan dengan proses penuaan yang mengakibatkan penurunan kadar hormon pria, terutama testosteron. 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 pada sekitar 25 %. Pada usia 60 tahun pembesaran prostat terlihat pada sekitar 60 %, tetapi gejala baru dikeluarkan pada sekitar 30-40 %, sedangkan pada usia 80 tahun akan terlihat 90 % yang sekitar 50 % sudah mulai memberikan gejala.²

Prevalensi BPH menurut umur berdasarkan autopsi, pada usia 41-50 tahun sebanyak 20 %, 50-59 tahun sebanyak 50 %, pada usia 60-69 tahun meningkat 70 %, dan 70-79 tahun sebanyak 90 %.³ Angka di Indonesia bervariasi 24-30 % dari kasus urologi yang dirawat di beberapa rumah sakit. Dalam rentang 1994-1997 jumlah penderita di RS Cipto Mangunkusumo menangani 462 kasus, di RS Hasan Sadikin Bandung selama kurun 1976-1985 tercatat 1.038 kasus. Di RS Dr. Soetomo Surabaya terdapat 1.948 kasus BPH pada periode 1993-2002. 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.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 5 α reduktase inhibitor. Terdapat dua macam agent 5 α reduktase inhibitor, yaitu finasteride dan dutasteride. Keduanya merupakan 4-*azasteroid* kompetitif 5 α reduktase inhibitor. Prinsip kerja obat tersebut adalah untuk menghambat konversi testosterone menjadi 5 α dehidrotestosterone (DHT) yang dibutuhkan untuk pembesaran kelenjar prostat.^{10,11} Finasteride selektif menghambat tipe II 5 α reduktase sedangkan dutasteride akan menghambat tipe I dan II 5 α 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. Di dalam kelenjar prostat, reseptor tipe I diekspresikan pada sel stroma dan sel epitel.^{10,11,12} Farmakokinetik kedua obat tersebut juga berbeda. Perbedaan terutama pada waktu paruh dutasteride yang lebih panjang. Kedua obat tersebut dimetabolisir oleh *cytochrome* (CYP) P450 3A4, meskipun dutasteride juga lewat CYP 3A5, berdasarkan studi *in vitro*. Dutasteride dapat digunakan untuk mengatasi hematuria yang terjadi yang berkaitan dengan BPH, dan juga untuk mengurangi jumlah perdarahan saat dilakukan tindakan TURP.^{9,10} Agen 5 α 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).

Basic fibroblast growth factor (bFGF) atau disebut dengan FGF-2 merupakan salah satu golongan *fibroblast growth factor* (FGF), dan dikenal sangat potensial sebagai agen pro angiogenik, di jaringan normal bFGF terdapat pada membran basalis dan di matrik ekstraseluler sub endothelial pembuluh darah. Sel endothel memproduksi bFGF untuk stimulasi pertumbuhan pembuluh darah. Penelitian pada tahun 1999, mengemukakan bahwa pemberian finasteride pada *benign prostatic hyperplasia* menyebabkan penekanan yang bermakna terhadap ekspresi basic fibroblast growth factor (bFGF) dibanding yang tidak diberikan finasteride.¹⁶

Pada penelitian yang dilakukan tahun 2007 pada prostat, dutasteride tidak bermakna untuk menurunkan kadar MVD dan VEGF.¹⁷ Dalam penelitian tersebut, efek untuk menurunkan angka komplikasi perdarahan pada BPH dengan mekanisme pengecilan kelenjar prostat dan peningkatan stabilitas dinding pembuluh darah, dibandingkan dengan hanya menurunkan vaskularisasi.¹⁷ Pada penelitian 2000 yang dilaporkan, Finasteride akan menurunkan jumlah perdarahan dan MVD saat TURP.²⁰ Pada penelitian lain didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada MVD dan jumlah kehilangan darah post operasi TURP antara kelompok yang diberikan dutasteride dan plasebo 2 minggu pre operasi, sedangkan kadar *dehidrotosteron* (DHT) akan menurun pada kelompok yang diberikan dutasteride.⁹

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 aliran pembuluh darah yang menghasilkan pengecilan kelenjar prostat, dan menginduksi apoptosis.¹⁰ Angiogenesis akan memfasilitasi pertumbuhan sel tumor dengan menyediakan oksigenasi pada tumor dengan melalui berbagai tahapan, termasuk proliferasi sel endothel, motilitas dari sel endothel melalui matriks ekstraseluler sehingga akan terjadi stimulasi angiogenik, dan diferensiasi kapiler.¹⁷

Salah satu terapi lain untuk menekan angiogenesis adalah teh hijau. Dalam penelitian yang dilakukan untuk melihat efek teh hijau dalam menekan angiogenesis, dimana merupakan proses pertumbuhan pembuluh darah untuk pertumbuhan tumor dan metastasis, dalam teh hijau ditemukan 1 jenis komponen *Epigallocatechin gallate* (EGCG) yang terbukti mencegah angiogenesis pada kanker prostat.¹⁸ Konsentrasi EGCG cukup efektif ditemukan pada peminum teh hijau. Inhibisi dari pertumbuhan tumor oleh teh hijau melalui mekanisme supresi dari pertumbuhan pembuluh darah.¹⁸

EGCG dilaporkan menghambat *urokinase* dan aktivasi dari *tyrosin kinase*, yang berfungsi untuk menghambat aktivitas *growth factor* seperti VEGF, EGF, dan bFGF¹⁹, dengan pemberian teh hijau selama 14 hari, sedangkan *dutasteride* dengan dosis 0,5 mg setiap 24 jam akan menghambat konversi testosteron menjadi

dehidrotosteron (DHT), sehingga akan menurunkan aktifitas androgen yang akan menurunkan aktifitas *growth factor*.¹²

Dari literatur yang ada maka dapat diduga bahwa teh hijau dan dutasteride memiliki efek sinergisme dalam hal menghambat angiogenesis. Kedua agen tersebut akan bersama-sama menurunkan aktifitas dari bFGF, sehingga akan menghambat pertumbuhan sel endothel kapiler, sehingga angiogenesis akan berkurang sehingga vaskularisasi prostatpun akan berkurang.

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

1.2. Rumusan Masalah

1.2.1 Rumusan masalah umum

Apakah pada pasien BPH yang menjalani TURP akan didapatkan ekspresi *basic fibroblast growth factors* (bFGF) yang lebih rendah pada pemberian kombinasi dutasteride dan teh hijau dibanding pemberian dutasteride, teh hijau placebo secara tunggal.

1.2.2. Rumusan masalah khusus

1. Apakah pasien BPH yang menjalani TURP akan didapatkan ekspresi *basic fibroblast growth factors* (bFGF) yang lebih rendah pada pemberian kombinasi dutasteride dan teh hijau di banding placebo?

2. Apakah pasien BPH yang menjalani TURP akan didapatkan ekspresi *basic fibroblast growth factors* (bFGF) yang lebih rendah pada pemberian teh hijau secara tunggal di banding placebo?
3. Apakah pasien BPH yang menjalani TURP akan didapatkan ekspresi *basic fibroblast growth factors* (bFGF) yang lebih rendah pada pemberian Dutasteride secara tunggal di banding placebo?
4. Apakah pasien BPH yang menjalani TURP akan didapatkan ekspresi *basic fibroblast growth factors* (bFGF) yang lebih rendah pada pemberian kombinasi dutasteride dan teh hijau di banding teh hijau secara tunggal?
5. Apakah pasien BPH yang menjalani TURP akan didapatkan ekspresi *basic fibroblast growth factors* (bFGF) yang lebih rendah pada pemberian kombinasi dutasteride dan teh hijau di banding dutasteride secara tunggal?

a. **Orisinalitas Penelitian**

Penelitian-penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya :

Penulis	Judul / Penerbit	Hasil
Crea G, Sanfilippo G	Pre-surgical finasteride therapy in patients treated endoscopically for BPH, <i>Urologia Internationalis</i> , 2005, 74 : 51 – 3	Pemberian 5 alfa reduktase inhibitor sebelum dilakukan TURP berakibat penurunan Hb lebih minimal dan tidak diperlukan terapi tranfusi dibandingkan yang tidak diberikan 5 alfa reduktase inhibitor
Kravchick S, Peled R, Cytron S	Effect of short term dutasteride therapy on prostate vascularity in patients with BPH : A pilot Study. <i>EAU 2007</i> , March 2007	Pemberian finasteride tidak bermakna menurunkan kadar MVD dan VEGF
Canda AE, Mungan MU, Yilmaz O	Effect of finasteride on the vascular surface density, number of microvessels and vascular endothelial growth factor expression of the rat prostate. <i>Int Urol & Nephrol Vol 38(2)</i> , July 2006:275-80	Efek menurunkan angka komplikasi perdarahan pada BPH dengan mekanisme pengecilan kelenjar prostat dan peningkatan stabilitas dinding pembuluh darah, dibandingkan hanya menurunkan vaskularisasi
Foley CL, Bott SR, Kirby RS	An update on the 5 alfa reductase inhibitor. <i>Turkey Top Med Urol</i> , Vol: 4, Jun 2003	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
Lekas E, Bergh A, Damber JE	Effects of finasteride and bicalutamide on prostatic blood flow in thre rat. <i>BJU int 2000;85:962-5</i>	Finasteride akan menurunkan jumlah perdarahan dan MVD saat TURP
Saez et al	Expression of basic fibroblast growth factor and its receptors FGFR1 and FGFR2 in human benign prostatic hyperplasia treated with finasteride	Pemberian finasteride menurunkan ekspresi bFGF dibanding yang tdk diberikan finasteride
Khan N, Mukhtar H	Cancer and metastasis: prevention and treatment by green tea, <i>PMC</i> , 29(3): 435–445 july 2010	EGCG menurunkan ekspresi bFGF
Cao Y, Cao R	Angiogenesis inhibited by drinking tea, Email : yihai.cao@mtc.ki.se	Teh hijau terbukti mencegah pertumbuhan pembuluh darah pada hewan coba
Fassina G, Vene R, Morini M	Mechanism of inhibition of tumor angiogenesis and vascular tumor growth by epigallocatechin gallate, <i>Clinical Cancer Research</i> , July 15, 2004 Vol. 10 p. 4865 – 73	EGCG menghambat urokinase & aktivasi tyrosin kinase, sehingga aktifitas growth factor seperti bFGF akan terhambat pula.

Penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Penelitian kami membandingkan pemakaian dutasteride dengan kombinasi dutasteride dan teh hijau pada angiogenesis kelenjar prostat. Penelitian ini belum pernah dilakukan sebelumnya.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Membuktikan pada penderita BPH yang dilakukan TURP didapatkan ekspresi bFGF yang lebih rendah pada pemberian kombinasi dutasteride dan teh hijau, dibanding dutasteride, teh hijau, placebo secara tunggal.

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Membuktikan pasien BPH yang menjalani TURP akan didapatkan ekspresi *basic fibroblast growth factors* (bFGF) yang lebih rendah pada pemberian kombinasi dutasteride dan teh hijau di banding placebo.
2. Membuktikan pasien BPH yang menjalani TURP akan didapatkan ekspresi *basic fibroblast growth factors* (bFGF) yang lebih rendah pada pemberian teh hijau di banding placebo.
3. Membuktikan pasien BPH yang menjalani TURP akan didapatkan ekspresi *basic fibroblast growth factors* (bFGF) yang lebih rendah pada pemberian dutasteride di banding placebo.

4. Membuktikan pasien BPH yang menjalani TURP akan didapatkan ekspresi *basic fibroblast growth factors* (bFGF) yang lebih rendah pada pemberian kombinasi dutasteride dan teh hijau di banding teh hijau secara tunggal.
5. Membuktikan pasien BPH yang menjalani TURP akan didapatkan ekspresi *basic fibroblast growth factors* (bFGF) yang lebih rendah pada pemberian kombinasi dutasteride dan teh hijau di banding dutasteride secara tunggal.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Pengembangan Ilmu

1. Memberikan informasi dan menambah wawasan bagi kalangan medis mengenai efektifitas obat dutasteride dan teh hijau dalam kaitannya dengan hematuria yang berkaitan dengan prostat.
2. Dapat digunakan sebagai referensi penelitian selanjutnya dalam kaitannya dengan proses angiogenesis pada jaringan prostat.

1.5.2. Aplikasi Praktis

1. Bila terbukti dapat digunakan untuk mengurangi komplikasi perdarahan yang terjadi saat tindakan TURP atau prostatektomi
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan dapat tidaknya 5α reduktase inhibitor maupun teh hijau digunakan sebagai obat anti angiogenik pada kelenjar prostat