

KARYA AKHIR

**NILAI AMBANG BATAS *PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA)* DAN
PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA) DENSITY PADA PENDERITA
DENGAN KECURIGAAN KARSINOMA PROSTAT**

***CUT-OFF POINT OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA) AND
PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA) DENSITY IN PROSTATE
CANCER SUSPECTED PATIENTS***

MOCH ILFAN GUNADI

C 104 215 101



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (SP-1)

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

Karya Akhir

**NILAI AMBANG BATAS *PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA)* DAN
PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA) DENSITY PADA PENDERITA
DENGAN KECURIGAAN KARSINOMA PROSTAT**

***CUT-OFF POINT OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA) AND
PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA) DENSITY IN PROSTATE
CANCER SUSPECTED PATIENTS***

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis – 1

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan Diajukan Oleh

MOCH ILFAN GUNADI

C 104 215 101

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

KARYA AKHIR

**NILAI AMBANG BATAS *PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA)* DAN
PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA) DENSITY PADA PENDERITA
DENGAN KECURIGAAN KARSINOMA PROSTAT**

Disusun dan diajukan oleh :

Moch Ilfan Gunadi

Nomor Pokok : **C104215101**


Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir

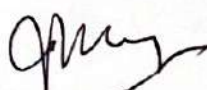
Pada tanggal 02 MEI 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :

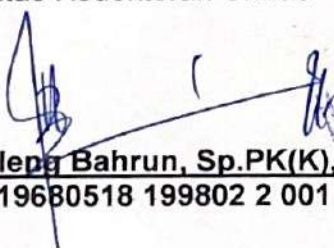
KOMISI PENASEHAT


dr. M. Asykar A. Palnrungi, Sp.U
Ketua


Dr. dr. Arifin Seweng, MPH
Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter
Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

a.n. Dekan
Wakil Dekan Bid. Akademik,
Riset dan Inovasi


dr. Ulepp Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Moch Ilfan Gunadi
Nomor Mahasiswa : C104215101
Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 02 MEI 2020
Yang Menyatakan,



Moch Ilfan Gunadi

KATA PENGANTAR

Puji sukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas berkah, rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul “**NILAI AMBANG BATAS *PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA)* DAN *PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA) DENSITY* PADA PENDERITA DENGAN KECURIGAAN KARSINOMA PROSTAT**” karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam Program Studi Dokter Spesialis-1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya menyadari bahwa penyusunan karya akhir ini masih sangat jauh dari sempurna, sehingga dengan segala kerendahan hati, saya mengharapkan kritik, saran dan korelasi dari semua pihak. Banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan karya akhir ini akhirnya dapat selesai pada waktunya.

Atas segala arahan, bimbingan, dan bantuan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan, pelaksanaan selama penelitian, hingga penyusunan dan penulisan sampai dengan selesainya karya akhir ini. Serta ucapan terimakasih atas segala arahan, nasehat, dan bimbingan yang telah di berikan selama saya menjalani pendidikan di Departemen Ilmu Bedah FK-Unhas ini.

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Palubuhu, MA,**. selaku Rektor Universitas Hasanuddin; **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D,**. selaku Manajer Program Pasca Sarjana Unhas; serta **Prof. dr. Budu, PhD, SP.M (K),**. sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas ; **Dr. dr Irfan Idris, M.Kes,**. sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi; dan **Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K)** sewaktu menjabat sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.;

2. **DR. dr. Warsinggih, Sp.B-KBD, M. Kes** selaku kepala Departemen Ilmu Bedah FK-UNHAS atas segala arahan dan bimbingan yang di berikan selama bimbingan selama penelitian hingga penyusunan dan penulisan karya akhir.
3. **DR. Dr. Prihantono SpB (K) Onk.**, selaku Ketua Program Studi, **dr.M Ihwan Kusuma, Sp.B-KBD.**, selaku Sekretaris Program Studi, **dr. William Hamdani, SpB(K)Onk.**, saat menjabat sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah. **dr. Sachraswaty R. Laidding.Sp.B.Sp.BP-RE** selaku Koordinator Pendidikan Mahasiswa, **dr. M. Askar A. Palinrungi Sp.U.**, selaku kepala bagian bedah Urologi dan sebagai pembimbing karya akhir ini, **dr. Khoirul Kholis, Sp.U.**, selaku pembimbing pendamping, **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH.**, selaku pembimbing pendamping, **(ALM)Prof. Dr. Achmad M. Palinrungi, SpB, Sp.U.**, **dr. Syakri Syahrir, Sp.U.**, **dr. Syarif Bakri, Sp. U.**, dan **Andi Esse Uleng.**, serta seluruh pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Departemen Ilmu Bedah FK-UNHAS atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan
4. Direksi beserta seluruh staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Akademis Jaury, dan RS Unhas di Makasar, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
5. Para staf FK-Unhas, para staf PPDS FK-Unhas, Staf Administrasi Departemen Ilmu Bedah RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, atas bantuannya dan kerjasamanya
6. Kedua orangtua saya, ayahanda **H. Helmy Bakri, SH.,MH**, ibunda **Drs. Hj. Nurdiana Arifin**, dan istri saya **dr. Yuannita Khristivanie M.Biomed (AAM)** yang sangat saya cintai dan hormati, yang dengan tulus dan ikhlas memberikan semangat dan dukungan moril, materil, membimbing, mendidik, dan senantiasa mendoakan saya,
7. Anakku tercinta, **Mochammad Alif Avicena Djanti, Ibraska Averos Djanti, Shabrina AAleyah Djanti**, serta menjadi penyemangat dalam menjalani tugas belajar ini.

8. Teman – teman terbaik angkatan juli 2015 serta seluruh teman PPDS Ilmu Bedah lainnya yang telah banyak memberikan bantuan, motivasi, dan dukungan kepada saya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
9. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materiil secara langsung maupun tidak langsung, saya ucapkan terimakasih.

Akhir kata, saya mohon maaf sebesar- besarnya atas segala kesalahan baik disengaja maupun tidak kepada semua pihak selama menjalani pendidikan ini. Saya berharap semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memeberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu bedah di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya serta membalas budi baik kepada semua pihak yang telah memberikan dukungannya.

Makassar, 02 MEI 2020

MOCH ILFAN GUNADI

ABSTRACT

MOCH ILFAN GUNADI. *CUT-OFF POINT OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA) AND PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA) DENSITY IN PROSTATE CANCER SUSPECTED PATIENTS* (supervised by **dr. M. Askar A. Palinrungi Sp.U.**, and **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH.**)

Introduction: PSA is a test performed to detect prostate cancer, and there is currently no rational standard for its cut-off point, resulting in the increasing number of patients with prostate biopsy complications. This study aims to determine the estimated cut-off point of PSA and PSAD among the patients with suspected prostate cancer (PCa) in Makassar.

Material and Methods: A single center retrospective analysis using a cross-sectional design was applied in this research. The sample was obtained through medical record data from benign prostate enlargement (BPE) and PCa patients in three affiliate hospitals from January 2014 to December 2019. Mann-Whitney U, Chi-Square, Fisher's Exact, and ROC tests were performed in the statistical analysis (considered significant if $p < 0.05$).

Results: Among 470 subjects, 88.3% were BPE patients, and 11.7% were PCa. Lower urinary tract symptoms (LUTS) were found in 70,6% patients, and those with hematuria remained at 10.6%. The average prostate volume was 53.8 ± 25.72 ml, while the prostate consistency examination with the digital rectal examination (DRE) made up 84.3% Solid Chewy in the BPE sample and 96.4% hard solid in the PCa sample. The average PSA value in BPE was 14.82 ± 20.1 ng/ml, and the PCa was 48.10 ± 42.58 ng/ml while the average PSAd BPE value was 0.287 ± 0.40 ng/ml, and PCa was 1.19 ± 1.32 ng/ml. PSA cut-off point was 18.62 ng/ml. PSAD cut-off point was 0.533.

Conclusion: PSA and PSAD cut-off points in this study 18.62 ng/ml and 0.533. The cut-off point obtained is far higher than the value agreed upon in advance.

Keywords: Benign Prostate Enlargement, Prostate Cancer, PSA, PSAD

DAFTAR ISI

Halaman Sampul.....	i
Lembar Pengesahan	iii
Pernyataan Keaslian Karya Akhir	iv
Kata Pengantar	vii
Daftar Isi	ix
Daftar Gambar.....	xii
Daftar Tabel.....	xii
BAB I	
PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan penelitian.....	5
1.4. Manfaat penelitian.....	6
BAB II.....	7
TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Anatomi dan Fisiologi.....	7
2.2. Patogenesis.....	11
2.4. Gambaran Klinis Lower Urinary Tract Syndrome	12
2.5. Gejala Klinis Karsinoma Prostat (KaP).....	14
2.6. Pemeriksaan Fisik Pembesaran Prostat.....	14
2.7. Pemeriksaan laboratorium Pembesaran Prostat	16
2.7.1 <i>Prostate-specific antigen</i>	17
2.7.2 Peran PSA dalam Patofisiologi Karsinoma prostat...20	
2.7.3 <i>PSA density</i>	20
2.8. Pemeriksaan Penunjang.....	21
a.Pemeriksaan imaging.....	21
b.Biopsi Prostat	23
2.9 <i>Diagnosis Pembesaran Prostat Jinak</i>	23
2.10. <i>Diagnosis Karsinoma Prostat (KaP)</i>	24
2.10.1 Derajat keganasan	24

2.10.2 Stadium Karsinoma Prostat	25
BAB III.....	30
KERANGKA TEORI, KONSEP, HIPOTESIS PENELITIAN	30
3.1 Kerangka Teori.....	30
3.2 Kerangka Konsep.....	31
3.3 Desain Penelitian	32
3.4 Waktu dan tempat Penelitian.....	32
3.5 Populasi dan sampel	32
3.5.1. Populasi.....	32
3.5.2. Kriteria inklusi :.....	32
3.5.3. Kriteria Eksklusi :	32
3.5.4. Sampel.....	33
a.Besar sampel untuk kelompok Pembesaran Prostat Jinak (PPJ)	33
b.Besar sampel untuk kelompok Karsinoma Prostat (KaP) ..	33
3.5.5. Ethical Clearence	34
3.6. Variabel dan definisi Operasional Penelitian	34
3.6.1 Variabel penelitian	34
1.Variabel bebas (independen).....	34
a.LUTS, Hematuria dan Retensi Urin.....	34
b.Pemeriksaan rectal toucher dan Menilai Konsistensi Prostat	35
c.Volume prostate	35
d.Hasil PA dari TUR-P dan Open Prostektomi.....	35
2.Variabel tergantung (dependen).....	35
3.6.2. Definisi operasional penelitian	35
3.6.3. Pengumpulan data dan analisa data.....	38
1.Tahap persiapan	38
2.Tahap pelaksanaan pengumpulan data	38
3.Analisis data dan Statistik	38
4.Prosedur Penelitian	40

3.7. Alur Penelitian	41
BAB IV	42
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	42
4.1. HASIL	42
4.2. PEMBAHASAN	50
4.2.1. Usia.....	51
4.2.2. Gejala (LUTS, Hematuria, Retensi Urin)	51
4.2.3. Rectal Touche (RT)	53
4.2.4. Volume USG TAUS	53
4.2.5. Faktor Risiko	54
4.2.6. Nilai Ambang Prostat Spesific Antigen (PSA)	55
BAB V	58
KESIMPULAN DAN SARAN.....	58
5.1. Kesimpulan.....	58
5.2. Saran.....	58
DAFTAR PUSTAKA.....	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi uretra laki-laki.....	8
Gambar 2. Anatomi Kelenjar Prostat	9
Gambar 3. Zona prostat secara histologi	11
Gambar 4. Patogenesis PPJ dan KaP	12
Gambar 5. Visual prostate symptom score (VPSS).....	14
Gambar 6. Dimensi yang digunakan untuk mengukur volume yang prostat dengan USG transabdominal	23
Gambar 7. Sistem staging yang digunakan untuk Kanker prostat adalah menurut AJCC(American Joint Committee on Cancer)2010 / sistem TNM 2009	26
Gambar 8. Pengelompokan Stadium (AJCC 2010).....	27
Gambar 9. Kurva ROC pada skor PSA	52
Gambar 10. Kurva ROC pada skor PSA _d	53

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Gambaran Klinis Lower Urinary Tract Syndrome.....	12
Tabel 2.	Pemeriksaan laboratorium yang di rekomendasikan.....	37
Table 3.	Rata-rata nilai normal Prostat Spesifik Antigen menurut umur....	21
Table 4.	Distribusi pasien PPJ dan KaP di ketiga rumah sakit yang menjadi sampel penelitian	46
Table 5.	Karakteristik pasien berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi (variabel numerik).....	49
Table 6.	Karakteristik pasien berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi (variabel kategorik)	50
Table 7.	ketepatan prognostik PSA dan PSAd dengan ROC (sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif dan <i>Area Under Curve</i> (AUC)).....	54

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Pembesaran prostat merupakan bagian dari proses pertambahan usia, Oleh karena itu dengan meningkatnya usia harapan hidup, meningkat pula prevalensi Pembesaran Prostat Jinak (PPJ). *Office of health Economic* Inggris telah mengeluarkan proyeksi prevalensi *PPJ* bergejala di Inggris dan Wales beberapa tahun ke depan. Pasien PPJ yang bergejala berjumlah sekitar 80.000 pada tahun 1991 akan meningkat satu setengah kalinya pada tahun 2031. Meskipun jarang mengancam jiwa, PPJ memberikan keluhan yang mengganggu aktivitas sehari-hari. Keadaan ini akibat dari pembesaran kelenjar prostat atau *Benign Prostat Enlargement (BPE)* (Rahardjo D & Birowo P, 2004). Di Amerika Serikat, hampir 14 juta pria menderita PPJ. Prevalensi dan kejadian PPJ di Amerika Serikat terus meningkat pada tahun 1994-2000 dan tahun 1998-2007. Peningkatan jumlah insiden ini akan terus berlangsung sampai beberapa dekade mendatang. (Girman CJ, 2011 ; Parsons KJ, 2010)

Di Indonesia prevalensi PPJ yang bergejala pada pria berusia 40-49 tahun mencapai hampir 15%. Angka ini akan meningkat dengan bertambahnya usia, sehingga pada usia 50-59 tahun prevalensinya mencapai hampir 25%, pada usia 60 tahun mencapai angka sekitar 43% sekitar 70% pada pria di atas usia 60 tahun. Angka ini akan meningkat hingga 90% pada pria berusia di atas 80 tahun (Purnom B, 2008)

Karsinoma Prostat adalah keadaan dimana sel-sel kelenjar prostat tumbuh abnormal serta tidak terkendali dan merupakan keganasan saluran kemih kedua paling sering dijumpai setelah keganasan kandung kemih (Abouassaly et al., 2012; Presti J.C, 2003) Karsinoma prostat adalah keganasan tersering dan penyebab kematian karena kanker paling utama pada pria di negara Barat, menyebabkan 94.000 kematian di Eropa pada 2008 (Ferlay J et al., 2008) dan lebih dari 28.000 kematian di Amerika Serikat pada 2012. Data di AS

menunjukkan bahwa lebih dari 90% Karsinoma prostat ditemukan pada stadium dini dan regional, dengan angka kesintasan (Survival rate) 5 tahun mendekati 100%. Angka ini jauh lebih baik dibandingkan dengan 25 tahun lalu, yang hanya mencapai 69%.(Mottet N et al., 2007) Barnes pada tahun 1969 menemukan angka kesintasan 10 tahun dan 15 tahun untuk Karsinoma prostat stadium dini hanya sebesar 50% dan 30%.(Murai M et al., 2006.) Rasio insidensi terhadap mortalitas sebesar 5.3 pada tahun 2000. Angka mortalitas juga berbeda pada tiap negara, yang tertinggi di Swedia (23 per 100.000 penduduk) dan terendah di Asia (<5 per 100.000 penduduk).(Klein E et al., 2007)

Di Asia, insiden karsinoma prostat rata-rata adalah 7,2 per 100.000 pria per-tahun. Di Indonesia, jumlah penderita karsinoma prostat di tiga RS pusat pendidikan (Jakarta, Surabaya dan Bandung) selama 8 tahun terakhir adalah 1.102 pasien dengan rerata usia 67,18 tahun. Stadium penyakit tersering saat datang berobat adalah stadium lanjut sebesar 59,3% kasus, dan terapi primer yang terbanyak dipilih adalah orkhiektomi sebesar 31,1 %, obat hormonal 182 (18%), prostatektomi radikal 89 (9%), radioterapi 63 (6%), sisanya adalah pemantauan aktif, kemoterapi dan kombinasi. Modalitas diagnostik yang digunakan 6 terutama biopsi 57.9%.(Umbas R et al., 2017)

Berdasarkan American Cancer Society terdapat perbedaan insidensi karsinoma prostat antar ras. Kejadiannya tertinggi pada ras Afro- Amerika kemudian Eropa dan insidensinya paling rendah pada ras Asia. (Daniel TM Simanjuntak & Ferry Safriadi, 2016) Di Indonesia, angka kejadian karsinoma prostat juga terus meningkat dalam sepuluh tahun belakangan ini. (Umbas R, 2005)

Disalah satu pemeriksaan yang dilakukan untuk mendeteksi karsinoma prostat adalah pemeriksaan PSA (antigen spesifik prostat). Serum PSA diatas 10 ng/ml signifikan dalam mendeteksi karsinoma prostat dan merupakan nilai acuan untuk melakukan biopsi prostat. Memiliki nilai sensitivitas sebesar

20,5% dan spesifitasnya mencapai 93,6%. Jika pasien yang memiliki nilai PSA dibawah 10 ng/ml dilakukan biopsi prostat maka 20,5% akan didoagnosis karsinoma prostat dan sebesar 60 – 80% harus dilakukan biopsi yang tidak perlu tanpa terdeteksi adanya karsinoma prostat. Oleh karena itu, nilai ambang batas PSA terbaik sebagai acuan dilakukan biopsi prostat masih diperdebatkan. Sampai saat ini, interpretasi nilai PSA masih kontroversi. Terdapat beberapa pasien dengan karsinoma prostat tanpa adanya peningkatan kadar PSA sementara ada banyak pasien PPJ dengan kadar PSA yang tinggi (Daniel TM Simanjuntak & Ferry Safriadi, 2016)

Pembesaran Prostat Jinak, trauma uretra dan prostat, dan prostatitis, serta karsinoma prostat dapat meningkatkan kadar PSA. Pemeriksaan ejakulasi dan rectal touche telah dilaporkan dapat meningkatkan kadar PSA. Kondisi non malignansi ini dapat meningkatkan kadar PSA sehingga dapat menurunkan akurasi pemeriksaan serum PSA. Untuk meningkatkan sensitivitas rendah nilai PSA, age-adjusted PSA, PSA densitas, PSA velocity atau persentase PSA bebas digunakan. PSA Density (PSAD), merupakan cara untuk mengkorelasikan kadar PSA serum dengan volume prostat. Benson et al memperkenalkan konsep PSAD ini sejak tahun 1992, yaitu PSAD.(Benson MC, McMahon DJ, & Cooner WH, 1993) Di rumah sakit Hasan Sadikin Bandung parameter pasien untuk dilakukan biopsi prostat yaitu jika nilai ambang batas PSA adalah 14,6ng/ml dan PSAD adalah 0,23ng/ml, Namun sampai saat ini tidak ada standar rasional untu nilai ambang batas PSA (Daniel TM Simanjuntak & Ferry Safriadi, 2016)

Di Asia, dimana insidensi karsinoma prostat rendah, nilai ambang batas untuk PSA dan PSAD lebih tinggi sebagai acuan dilakukannya biopsi prostat. Penelitian cina tahun 2000 sampai 2013 Sebanyak 2606 orang Cina, dimana nilai ambang batas awal untuk PSA 4,5 ng/ml dan PSAD 0,12 ng/ ml. Nilai ambang batas PSAD diatas 0,12 ng ml – adalah prediktor yang signifikan untuk deteksi karsinoma prostat pria Tionghoa(Cina)(Teoh J et al., 2017)

Berdasarkan data dari Indonesia society of urologic Onkcolog tahun 2011, terdapat 971 pasien karsinoma prostat. Di rumah sakit hasan sadikin bandung terdapat 318 kasus karsinoma prostat pada tahun 2004 – 2010. Sebagai mana diketahui, prosedur biopsi prostat memiliki banyak komplikasi yang serius seperti perdarahan, infeksi dan sepsis. Sebuah penelitian dilakukan di USA melaporkan bahwa terdapat peningkatan yang signifikan pasien dirawat di rumah sakit karena komplikasi biopsi prostat. Oleh karena itu, menentukan nilai ambang batas PSA dan PSAD sangat penting untuk menghindari biopsi yang tidak perlu (Daniel TM Simanjuntak & Ferry Safriadi, 2016)

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut dapat dirumusan masalah pada penelitian ini adalah :

Bagaimana estimasi nilai ambang batas PSA dan PSAD terhadap pasien simtomatik Pembesaran Prostat Jinak(PPJ) dan pasien simtomatik karsinoma prostat(KaP).

1.3. Tujuan penelitian

a. Tujuan umum :

Menentukan estimasi *nilai ambang batas* PSA dan PSAD pada penderita dengan kecurigaan Karsinoma Prostat(KaP) di Makassar.

b. Tujuan khusus :

- Mengetahui profil PSA dan PSA density pasien Pembesaran Prostat Jinak (PPJ) dan Karsinoma Prostat (KaP).
- Menentukan perbedaan profil PSA dan PSA density antara pasien Pembesaran Prostat Jinak (PPJ) dan Karsinoma Prostat (KaP).
- Mengetahui hubungan antara variabel (Usia, Gejala Luts/Hematuria/Retensi urin, Konsistensi prostat, Volume prostat, nilai PSA dan PSA density)
- Mengestimasi ambang batas baru nilai PSA dan PSA density pada pasien Pembesaran Prostat Jinak (PPJ) dan Karsinoma Prostat (KaP) berdasarkan data sehingga dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifitas diagnosis dan dapat menghindari dilakukannya biopsi yang tidak perlu.

1.4. Manfaat penelitian

- a. Membantu klinisi dalam menentukan ambang batas baru nilai PSA dan PSA density pada pasien Karsinoma Prostat (KaP) berdasarkan data sehingga dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifitas diagnosis.
- b. Diharapkan dengan penelitian ini estimasi nilai ambang batas PSA dan PSA density pada pasien yang menunjukkan gejala PPJ dan karsinoma prostat dapat dijadikan sebagai salah satu pertimbangan ahli bedah/Urolog sebelum melakukan tindakan biopsi sehingga dapat menghindari terjadinya komplikasi serius dari biopsi seperti perdarahan, infeksi dan sepsis.
- c. Diharapkan dengan menentukan nilai ambang batas PSA dan PSA density dapat sesuai dengan keadaan pasien di Indonesia khususnya di Makassar sehingga dapat mendiagnosis KaP lebih dini dan akurat sehingga dapat diberikan terapi lebih dini yang akhirnya dapat membantu meningkatkan kualitas hidup pasien KaP dan menurunkan angka mortalitas pasien karsinoma prostat.
- d. Diharapkan dapat menambah khazanah ilmu pengetahuan bagi pengembangan ilmu kedokteran dan dapat dijadikan acuan penelitian selanjutnya.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi dan Fisiologi

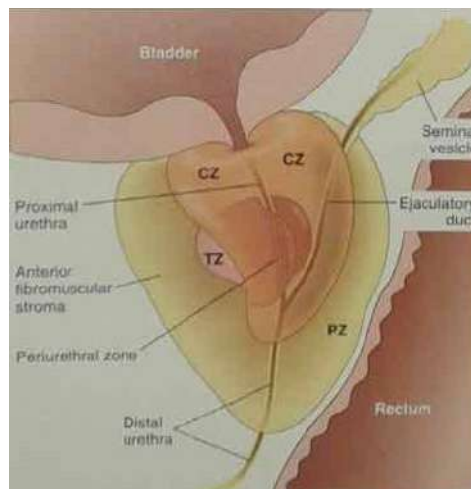
Pada awalnya kelenjar prostat terdiri dari 5 lobi, yaitu lobus posterior, lobus medius, lobus anterior, dan 2 lobus lateralis. Dalam perkembangan selanjutnya ketiga lobi anterior, medius, dan posterior menyatu dan disebut sebagai lobus medius saja. Kelenjar prostat berbentuk suatu konus atau piramida terbalik seperti buah pear yang terletak pada rongga pelvis tepat di tepi bawah tulang simfisis pubis dan sebelah depan ampula rekti. Apeks prostat melekat pada diafragma urogenitalis dan basisnya berhubungan dengan leher vesika urinaria (*orificium urethrae internum*) (Chung et al, 2012)

Di sebelah anterior dari prostat terdapat ligamentum puboprostatika. Disebelah posterokranial prostat terdapat vesikula seminalis dan ampula vas deferens, yang saluran-salurannya menembus zona sentral dan bermuara di daerah verumontanum (Hardjowijoto, 1999). Letak verumontanum ini di bagian tengah belakang-distal urethra pars prostatika dengan puncak dari *utriculus prostaticus*. *Utriculus prostaticus* adalah suatu *divertikulum* kecil tempat muara pertemuan kedua *crista urethralis* (suatu peninggian longitudinal pada dinding belakang urethra pars prostatika). Tepat di bawah verumontanum terdapat *musculus sphincter urethrae externum* (diafragma urogenitalis). Lebih ke posterior terdapat *fascia Denonvillier* (*septum recto vesicalis*) yang memisahkan prostat dengan rektum. Di sebelah posterolateral, melekat pada kapsul prostat berjalan bundel neurovaskuler yang juga memberi persarafan untuk penis (Chung et al, 2012).

Kelenjar prostat terdiri atas jaringan kelenjar dinding uretra yang mulai menonjol pada masa pubertas. Biasanya kelenjar prostat dapat tumbuh seumur hidup. Secara anatomi, prostat berhubungan erat dengan kandung kemih, uretra, vas deferens, dan vesikula seminalis. Prostat terletak di atas

penyangga yang lain yang langsung melekat dengan kapsul prostat (Chung et al, 2012; Purnom B, 2008).

Prostat memiliki kapsula fibrosa yang padat dan dilapisi oleh jaringan ikat prostat sebagai bagian fascia pelvis visceralis. Pada bagian superior dari prostat berhubungan dengan vesika urinaria, sedangkan bagian inferior bersandar pada diafragma urogenital. Permukaan ventral prostat terpisah dari simpisis pubis oleh lemak retroperitoneal dalam spatium retropubicum dan permukaan dorsal berbatas pada ampulla recti (Moore & Agur, 2002). Anatomi kelenjar prostat disajikan pada gambar 2.



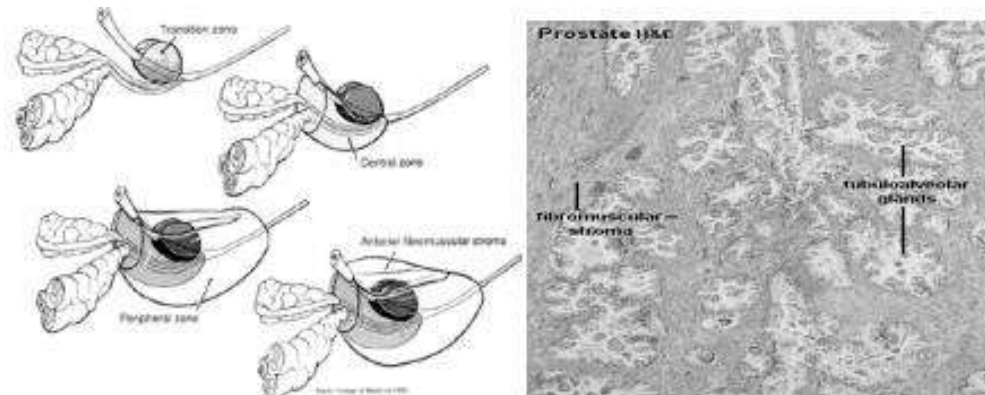
Gambar 2. Anatomi Kelenjar Prostat (Sumber: Kumar dkk., 2010).

Selain mengandung jaringan kelenjar, kelenjar prostat mengandung cukup banyak jaringan fibrosa dan jaringan otot polos. Kelenjar ini ditembus oleh uretra dan kedua duktus ejakulatorius, dan dikelilingi oleh suatu pleksus vena. Kelenjar limfe regionalnya ialah kelenjar limfe hipogastrik, sacral, obturator, dan iliaka eksterna (Syamsuhidayat, 2012)

Prostat dibagi oleh Mc Neal atas 4 bagian utama berdasarkan dari gambaran anatomi dan histologi. Pembagian zona prostat menurut Mc Neal : (Chung et al, 2012)

1. Bagian anterior atau ventral yang fibromuskular dan non glandular. Ini merupakan sepertiga dari keseluruhan prostat. Bagian prostat yang glandular dapat dibagi menjadi 3 zona (bagian 2,3 dan 4).
2. Zona perifer, merupakan 70% dari bagian prostat yang glandular, membentuk bagian lateral dan posterior atau dorsal prostat. Secara skematik zona ini dapat digambarkan seperti suatu corong yang bagian distalnya terdiri dari apex prostat dan bagian atasnya terbuka untuk menerima bagian distal zona sentral yang berbentuk baji. Saluran-saluran dari zona perifer ini bermuara pada urethra pars prostatika bagian distal.
3. Zona sentral, merupakan 25% dari bagian prostat yang glandular, dikenal sebagai jaringan kelenjar yang berbentuk baji disekeliling duktus ejakulatorius dengan apexnya pada verumontanum dan basisnya pada leher vesika urinaria. Saluran-salurannya juga bermuara pada urethra pars prostatika bagian distal. Zona central dan perifer ini membentuk suatu corong yang berisikan segmen urethra proksimal dan bagian ventralnya tidak lengkap tertutup melainkan dihubungkan oleh stroma fibromuskular.
4. Zona transisional, merupakan bagian prostat glandular terkecil (5%), terletak tepat pada batas distal sfingter preprostatik yang berbentuk silinder dan dibentuk oleh bagian proksimal urethra. Bagian ini yang dapat mengalami hiperplasia dan menimbulkan gejala-gejala PPJ. Zona transisional dan kelenjar periuretral bersama-sama kadang-kadang disebut sebagai kelenjar preprostatik.

Untuk keganasan prostat 60-70% berasal dari zona perifer, 10-20% dari zona transisional dan 5-10% dari zona sentral(Chung et al, 2012)



Gambar 3. Zona prostat secara histologi (Chung et al, 2012)

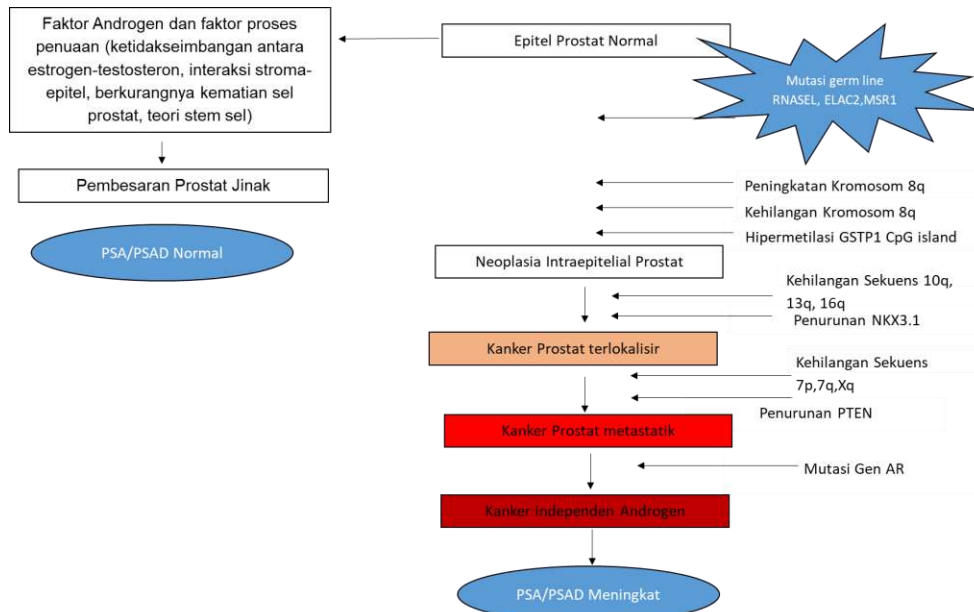
2.2. Patogenesis

Karsinoma Prostat (KaP) berasal dari kelenjar prostat yang menjadi hipotrofik pada usia dekade kelima sampai ketujuh. Agaknya proses menjadi ganas sudah mulai pada jaringan prostat yang masih muda. (I Made Nasar, 1990; Robin & Kumar, 1995)

Karsinoma Prostat (KaP) paling sering (sekitar 75%) terjadi pada zona perifer, 15 – 20% pada zona sentral atau zona transisi. Biasanya karsinoma ini berupa lesi multisentrik. Derajat keganasan didasarkan pada diferensiasi kelenjar, atipik sel, dan kelainan inti sel. Derajat I yaitu berdiferensiasi baik, derajat II yang berdiferensiasi sedang, dan derajat III yang berdiferensiasi buruk. Pembagian derajat keganasan ini merupakan indikator pertumbuhan dan progresivitas tumor (Widjoseno & Gardjito, 2005)

Karsinoma prostat menyebar ke kelenjar limfe di panggul kemudian ke kelenjar limfe retroperitoneal atas. Penyebaran hematogen terjadi melalui v. Vertebralis ke tulang panggul, femur proksimal, ruas tulang lumbal, dan tulang iga. Metastasis tulang sering bersifat osteoklastik. Agak jarang tumor ini menyebar ke sumsum tulang dan visera, khususnya hati dan paru (Robin & Kumar, 1995).

Tingkat penyebaran karsinoma prostat yang lazim dipakai didasarkan pada sistim tingkat penyebaran American Urological Association (AUA) dan TNM (Juan Rosai, 1996)



Gambar.4 Patogenesis PPJ dan KaP (William G, Nelson MD, Anggelo M, Demarzo MD, & William BI, 2003)

2.4. Gambaran Klinis Lower Urinary Tract Syndrome

Keluhan pada traktus urinarius bagian bawah (*LUTS*) terdiri atas dua tanda gejala yaitu gejala obstruksi dan gejala iritasi.

Obstruksi	Iritasi
Hesitansi	Frekuensi
Pancaran miksi lemah	Nokturia
Intermitensi	Urgensi
Miksi tidak puas	Disuria
Menetes setelah miksi	

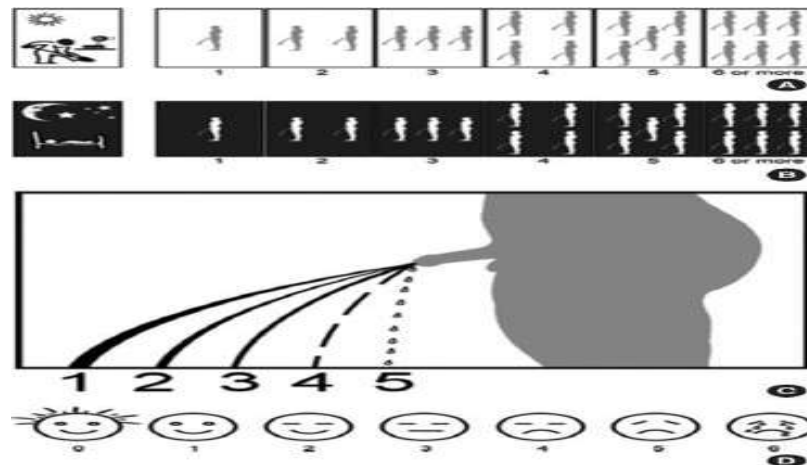
Tabel 1. Gambaran Klinis Lower Urinary Tract Syndrome

Untuk menilai tingkat keparahan dari LUTS, WHO menganjurkan menggunakan sistem skoring Skor Internasional Gejala Prostat atau IPSS (International Prostatic Symptom Score) yang terdiri atas tujuh pertanyaan yang berhubungan dengan keluhan miksi (LUTS) dan satu pertanyaan yang berhubungan dengan kualitas hidup(Purnom B, 2008)

Setiap pertanyaan yang berhubungan dengan keluhan miksi diberi nilai dari 0 sampai dengan 5, sedangkan keluhan yang menyangkut kualitas hidup pasien diberi nilai 1 hingga 7. Dari skor IPSS gejala LUTS dikelompokkan dalam 3 derajat, yaitu ; (1) ringan : skor 0-7, (2) sedang : skor 8-19, dan (3) berat : skor 20-35(Purnom B, 2008).

Gejala LUTS dapat pula digunakan table berdasarkan VPSS (*Visual Prostate Symptoms score*), pada VPSS ini terdiri dari 4 pictogram yang berisi pertanyaan mengenai keluhan miksi, yaitu(Purnom B, 2008):

1. Frequency (Sering Buang air kecil)
2. Nocturia(Buang air kecil pada malam hari)
3. Force of urinary stream (kekuatan pancaran urin)
4. Quality of Life (kualitas hidup)



Visual Prostate Symptom Score (VPSS) consisting of pictogram to evaluate (A) frequency, (B) nocturia, (C) force of the urinary stream, and (D) quality of life.

Gambar 5. Visual prostate symptom score (VPSS) (© Stellenbosch University). (C F Heyns, C L E van der Walt, & A E Groeneveld, 2012)

2.5. Gejala Klinis Karsinoma Prostat (KaP)

Karsinoma prostat stadium awal hampir selalu tanpa gejala. Kecurigaan akan meningkat dengan adanya gejala lain seperti: nyeri tulang, fraktur patologis ataupun penekanan sumsum tulang. Untuk itu dianjurkan pemeriksaan PSA usia 50 tahun, sedangkan yang mempunyai riwayat keluarga dianjurkan untuk pemeriksaan PSA lebih awal yaitu 40 tahun. Pemeriksaan utama dalam menegakkan Karsinoma prostat adalah anamnesis perjalanan penyakit, pemeriksaan colok dubur, PSA serum serta ultrasonografi transrektal/ transabdominal. Diagnosa pasti didapatkan dari hasil biopsi prostat atau spesimen operasi berupa adenokarsinoma. Selain itu pemeriksaan histopatologis akan menentukan derajat dan penyebaran tumor. (Rainy Umbas et al., 2011)

2.6. Pemeriksaan Fisik Pembesaran Prostat

Pemeriksaan fisik menilai keadaan umum, kesadaran, tanda vital, penyakit neurologi seperti tremor, kelemahan anggota gerak (*hemi/paraparese/plegia*), ada tidaknya penyakit penyerta seperti penyakit jantung iskemik, penyakit paru obstruktif menahun, penyakit gangguan fungsi ginjal, diabetes melitus, dan hipertensi yang dapat menjadi kontra indikasi apabila diperlukan tindakan bedah (Bakri, 2006).

Colok dubur merupakan pemeriksaan yang sangat penting pada kasus PPJ. Pelaporan yang dilakukan adalah adanya pembesaran prostat, konsistensinya, dan ada/tidaknya nodul. Hasil yang didapatkan pada rectal touché (RT) ialah pembesaran prostat benigna menunjukkan konsistensi prostat kenyal seperti meraba ujung hidung, lobus kanan dan kiri simetris dan tidak didapatkan nodul, sedangkan untuk membedakan dengan karsinoma prostat, konsistensi prostat keras/teraba nodul dan mungkin di antara lobus prostat tidak simetri (Purnom B, 2008).

Kebanyakan Karsinoma prostat terletak di zona perifer prostat dan dapat dideteksi dengan colok dubur jika volumenya sudah > 0.2 ml. Jika terdapat

kecurigaan dari colok dubur berupa: nodul keras, asimetrik, berbenjol-benjol, maka kecurigaan tersebut dapat menjadi indikasi biopsi prostat. Delapan belas persen dari seluruh penderita Karsinoma prostat terdeteksi hanya dari colok dubur saja, dibandingkan dengan kadar PSA. Penderita dengan kecurigaan pada colok dubur dengan disertai kadar PSA > 2ng/ml mempunyai nilai prediksi 5-30%.(Rainy Umbas et al., 2011; Richie JP et al., 1993)

Menurut Brunner and Suddarth (2002) menyebutkan bahwa Tanda & gejala dari PPJ adalah peningkatan frekuensi penuh, nokturia, dorongan ingin berkemih, anyang-anyangan, abdomen tegang, volume urine yang turun dan harus mengejan saat berkemih, aliran urine tak lancar, *dribbing* (urine terus menerus setelah berkemih), retensi urine akut.(Smeltzer S C. & Bare BG, 2003)

Adapun pemeriksaan kelenjar prostat melalui pemeriksaan di bawah ini:

a) Rectal Gradding

Dilakukan pada waktu vesika urinaria kosong :(Lodh, Sinam, & Singh, 2016; Palinrungi AM, 2010)

- Grade 1 : prostat teraba 1- 2 cm, margin superior prostat sangat mudah dicapai.
- Grade 2 : prostat teraba 2-3 cm, margin superior prostat mudah dicapai.
- Grade 3 : prostat teraba 3-4 cm, margin superior prostat dapat diraih di mana kandung kemih ditekan pada supra pubic dengan tangan kiri.
- Grade 4 : prostat teraba >4 cm, margin superior prostat tidak dapat dicapai walaupun sudah bermanuver seperti grade 3

b) Clinical Gradding

Banyaknya sisa urine diukur tiap pagi hari setelah bangun tidur, disuruh kencing dahulu kemudian dipasang kateter.

- ❖ Normal : Tidak ada sisa
- ❖ Grade I : Sisa Urin Kira-kira \leq 50 cc

- ❖ Grade II : Sisa Urin Kira-kira \leq 100 cc
- ❖ Grade III : Sisa Urin Kira-kira \leq 150 cc
- ❖ Grade IV : Sisa Urin Kira-kira $>$ 150 cc atau pasien tidak bisa kencing.

2.7. Pemeriksaan laboratorium Pembesaran Prostat

Pemeriksaan laboratorium yang paling perlu adalah:

Pemeriksaan khusus prostat	Pemeriksaan toleransi operasi
PSA	Fungsi hati
Kreatinin serum	Darah rutin
Elektrolit	Gula darah puasa dan 2 jam pp
Sedimen urine dan kultur	Bleeding time
	Clotting time

Tabel 2. Pemeriksaan laboratorium yang di rekomendasikan(Rahardjo D & Birowo P, 2004)

Pemeriksaan darah lengkap, elektrolit serum perlu dikerjakan untuk mendapatkan data dasar keadaan umum pasien. Faal ginjal diperiksa untuk mencari kemungkinan adanya penyulit yang mengenai traktus urinarius bagian atas, sedangkan pemeriksaan gula darah untuk mencari kemungkinan adanya neuropati diabetes(Purnom B, 2008; Rahardjo D & Birowo P, 2004).

Sedimen urine diperiksa untuk mencari kemungkinan adanya proses infeksi atau inflamasi pada traktus urinarius. Kultur urine berguna untuk mencari jenis kuman penyebab infeksi, sekaligus menentukan jenis antibiotik yang sesuai. Jika dicurigai adanya keganasan prostat perlu diperiksa PSA (*Prostate Specific Antigen*)(Purnom B, 2008).

Pemeriksaan kadar PSA telah mengubah kriteria diagnosis dari Karsinoma prostat. PSA adalah serine-kalikrein protease yang hampir seluruhnya diproduksi oleh sel epitel prostat. Pada prakteknya PSA adalah organ spesifik

namun bukan kanker spesifik. Maka itu peningkatan kadar PSA juga dijumpai pada PPJ, prostatitis, dan keadaan non-maligna lainnya. Kadar PSA secara tunggal adalah variabel yang paling bermakna dibandingkan colok dubur atau TRUS.(Rainy Umbas et al., 2011; Stamey TA et al., 1987)

Sampai saat ini belum ada persetujuan mengenai nilai standar secara internasional. Kadar PSA adalah parameter berkelanjutan semakin tinggi kadarnya, semakin tinggi pula kecurigaan adanya Karsinoma prostat. Nilai baku PSA di Indonesia saat ini yang dipakai adalah 4ng/ml.(Catalona WJ et al., 1994; Rainy Umbas et al., 2011)

2.7.1 Prostate-specific antigen

Antigen Spesifik Prostat (PSA, *Prostate Specific Antigen*) adalah suatu glikoprotein protease yang diproduksi dan disekresi oleh sel epitel prostat dan berperan aktif dalam likuifaksi semen(Suharto Wijanarko, 2013). Prostat Spesifik Antigen (PSA) merupakan suatu glikoprotein rantai tunggal dengan 237 asam amino dan berat molekul sekitar 33 kDa. Merupakan suatu serine protease yang berperan sebagai enzim proteolitik. Memiliki 5 ikatan disulfida dan sekitar 8% merupakan karbohidrat yang memiliki bentuk rantai samping N-linked oligosaccharida. Pada plasma seminularis PSA dapat menunjukkan 5 bentuk isoform, tetapi hanya 2 bentuk yang secara biologis dalam bentuk aktif.(Altuwaijri S, 2012; Ann Clin, Ward AM, Catto JWF, & Hamdy FC, 2001)

Antigen ini hanya dihasilkan oleh epitel saluran kelenjar prostat dan dikeluarkan bersamaan dengan cairan semen dalam jumlah yang banyak. PSA menjaga viskositas cairan semen melalui proses hidrolisis semenogelin sehingga cairan semen menjadi cair. Antigen ini pertama sekali dideteksi di cairan vesikula seminalis pada tahun 1971 oleh Hara dkk, dan berhasil diisolasi dari jaringan prostat pada tahun 1979 oleh Wang dkk.(Nash FA & Melezinek I, 2000)

PSA diproduksi baik dalam sel kelenjar prostat yang sehat maupun pada sel malignan kelenjar prostat dengan jumlah yang lebih banyak. Selain dapat

ditemukan pada cairan vesikula seminalis, PSA juga dapat keluar dan ditemukan di dalam serum darah. (Malati T, 2006) Pada tahun 1986, PSA telah disahkan oleh Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat sebagai marker untuk monitoring pasien kanker kelenjar prostat, dan pada tahun 1994, PSA telah disahkan sebagai marker untuk mendeteksi kanker. Selain itu, PSA merupakan suatu tumor marker yang paling penting saat ini untuk deteksi dini dan menentukan staging. Pengukuran kadar PSA dapat dipakai untuk meramalkan prognosis dan memantau hasil terapi dari kanker kelenjar prostat. (Nogueira L, Corradi R, & Eastham JA, 2009)

PSA memiliki struktur dan fungsi yang sama dengan kelenjar kallikrein, sehingga gen PSA dikode sebagai KLK3 (kallikrein related peptidase 3) dan lokasi gen pada lengan panjang kromosom 19 (19q13.2-q13.4) (Ann Clin et al., 2001; LeBeau AM, Kostova M, Craik CS, & Denmeade SR, 2010). Menurut hasil penelitian, seseorang yang memiliki genotip GG beresiko 5 – 7 kali lipat menderita kanker kelenjar prostat. Polymorphism G158A (rs266882) dan G-4643A (rs925013) merupakan gen yang berhubungan dengan meningkatnya resiko kanker kelenjar prostat (Altuwaijri S, 2012).

PSA merupakan petanda tumor yang paling efektif untuk karsinoma prostat, PSA berbeda dengan petanda tumor yang lain karena diproduksi oleh sel epitel prostat maka PSA sangat spesifik untuk jaringan prostat sedangkan untuk karsinoma prostat mempunyai keterbatasan untuk dipakai dalam diagnostik karsinoma prostat (Suharto Wijanarko, 2013).

Selain pada karsinoma prostat, psa juga meningkat pada beberapa penyakit jinak seperti hiperplasia prostat jinak (PPJ, *Pembesaran Prostat Jinak*) prostatitis dan kerusakan jaringan prostat lainnya. Akibatnya timbul kesulitan untuk membedakan karsinoma prostat dan PPJ bila kadar PSA berkisar antara 4-20 ng/ml (Suharto Wijanarko, 2013).

Peningkatan nilai konsentrasi PSA dapat juga terjadi sebagai akibat tindakan pemeriksaan PPJ seperti pemeriksaan colok dubur (DRE, *Digital*

Rectal Examination), pemasangan kateter, sistoskopi, biopsi jarum, Ultrasonografi Transrektal (TRUS, *Transrectal Ultrasound*), reseksi prostat transuretra (TURP, *Transurethral Resection of the Prostate*), bertambahnya umur dan retensi urin serta besarnya volume(Suharto Wijanarko, 2013)

Jaringan hiperplasia prostat jinak 1 gr dapat meningkatkan kadar PSA menjadi 0.2 ng/ml. Meskipun sering digunakan, PSA sendiri tidak dapat memberikan nilai spesivitas dan sensitivitas yang ideal dalam skrining karsinoma prostat (Pca). Banyak penelitian yang menggunakan PSAD, merupakan kadar PSA dibagi volume prostate pada pasien dengan kadar PSA intermediate. Penentuan ini dapat membantu mendiagnosis laki – laki dengan Karsinoma prostat dini atau yang hanya menderita PPJ. Namun saat ini ambang batas level untuk PSA dan PSAD di Indonesia sebagai negara dengan insidensi Pca rendah masih belum jelas. Modalitas skrining dan kombinasinya masih kurang dalam nilai sensitivitas dan spesifitas.(Djoko Rahardjo, 2000)

Prostat Spesifik Antigen memiliki nilai normal ≤ 4 ng/ml. Kadar PSA pada plasma seminularis sekitar 0,2 – 5 mg/ml. Kadar ini jauh lebih tinggi bila dibandingkan pada serum darah, yang normalnya 0,2 – 4 ng/ml.4 Telah dilakukan penyempurnaan dalam interpretasi nilai PSA yaitu PSA velocity atau perubahan laju nilai PSA, densitas PSA dan nilai rata – rata PSA, yang nilainya bergantung kepada umur penderita.(Choen JJ, 2008.)

UMUR (TAHUN)	KADAR PSA SERUM (ng/ml)
40 – 49 Tahun	PSA 0 - 2,5 (ng/ml)
50 – 59 Tahun	PSA 0 - 3,5 (ng/ml)
60 – 69 Tahun	PSA 0 - 4,5 (ng/ml)
70 – 79 Tahun	PSA 0 - 6,5 (ng/ml)

Tabel 3. Rata-rata nilai normal Prostat Spesifik Antigen menurut umur (Choen JJ, 2008. ; Palinrungi AM, 2010)

2.7.2 Peran PSA dalam Patofisiologi Karsinoma prostat

Baku emas diagnosis keganasan adalah pemeriksaan histopatologi dimana tingkat diferensiasi histopatologis dapat digunakan sebagai penentu prognosis dari pasien. WHO merekomendasikan sistem skoring Gleason untuk klasifikasi tingkat diferensiasi histopatologi pada karsinoma prostat. Sistem klasifikasi Gleason berdasar pada pola arsitektural tumor yang diformulasikan dalam skor Gleason (Baydar DE & Epstein JI, 2009). Studi menunjukkan bahwa tingginya kadar PSA serum berhubungan dengan skor Gleason (Jayapradeep DP, 2017).

Selain itu dalam studi lain dikatakan mortalitas karsinoma prostat memiliki hubungan yang signifikan dengan skor Gleason dan adanya metastasis sehingga keduanya dapat digunakan sebagai prediktor prognosis. Peningkatan kadar PSA serum hingga 200 ng/dL berhubungan secara linear dengan perburukan tingkat kesintasan pasien (Ang M et al., 2016). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan kadar PSA serum sebagai prosedur non invasif dapat digunakan sebagai prediktor prognosis pada pasien karsinoma prostat.

2.7.3 PSA density

Densitas PSA merupakan kadar PSA dibagi dengan volume prostat yang ditentukan dari ultrasonografi. Semakin tinggi nilai densitas PSA maka kemungkinan diagnosis karsinoma prostat didiagnosis secara klinis lebih signifikan (Mottet N et al., 2008).

PSAD mengestimasi PSA yang disekresikan per unit volume dari jaringan prostat. Diharapkan kadarnya lebih tinggi pada keganasan. Selain itu, terdapat variasi sekresi PSA per gram dari jaringan diantara ras berbeda. Orang Asia memiliki kadar PSA per unit gram jaringan lebih tinggi dibandingkan pada ras kaukasian, sementara ras kulit hitam memiliki kadar PSA yang lebih tinggi lagi

ketika usia, stadium klinis dan grading Gleason dikontrol(Suharto Wijanarko, 2013)

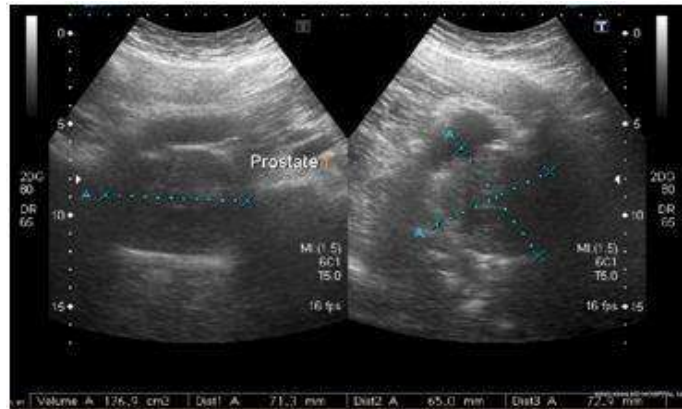
2.8. Pemeriksaan Penunjang

a. Pemeriksaan imaging

Pemeriksaan ini meliputi pemeriksaan *ultrasonografi* (USG) baik secara *transabdominal ultrasonografi* (TAUS) maupun *Transrectal ultrasonografi* (TRUS) untuk menilai bila penyebab LUTS adalah akibat PPJ (Roehrborn Clauss G, 2012).

Transrectal ultrasonografi (TRUS) dapat bermanfaat mengukur volume prostat dan penuntun pada saat dilakukan biopsi. Ultrasonografi transabdominal (TAUS) dengan full bladder biasanya dapat memperlihatkan dan memungkinkan mengukur volume prostat. Meskipun secara klinis tidak terlalu bermanfaat karena gejala, komplikasi dan terapi PPJ tidak selamanya berhubungan dengan volume prostat. Namun kadang-kadang ahli urologi membutuhkan pengukuran volume prostat untuk membantu memutuskan apakah akan dilakukan retropubic prostatectomy atau standar transurethral prostatectomy. Ultrasonografi transabdominal dapat digunakan mengevaluasi lesi pada prostat bila transducer transrektal tidak ada atau pada keadaan lain yang tidak memungkinkan dilakukan ultrasonografi transrektal misalnya carcinoma rectum atau pasien menolak. (Roehrborn Clauss G, 2012).

Ukuran prostat dapat dinilai dengan TAUS. TAUS dapat digunakan untuk mendeteksi bagian prostat yang menonjol ke buli-buli, yang dapat dipakai untuk meramalkan derajat berat obstruksi dan juga dapat mendeteksi divertikel dan batu dalam buli-buli.(Rahardjo D & Birowo P, 2004)



Gambar 6. Dimensi yang digunakan untuk mengukur volume yang prostat dengan USG transabdominal.(Achmad IA. et al., 2005)

Temuan dari hasil USG transabdominal ini dapat dijadikan pertimbangan untuk mendiagnosis patologi dari prostat serta gangguan ginjal. Pada pasien Arab dan islam pasien gangguan prostat biasanya menolak untuk di periksa dengan USG transrektal. Sesuai permintaan pasien maka dilakukan pemeriksaan USG transabdominal dan menunjukkan insiden tinggi pada PPJ, kanker dan prostatitis. Temuan ini menunjukkan bahwa USG transabdominal merupakan modalitas yang baik ketika pasien menolak melakukan pemeriksaan transrektal.(Nassor Musa & Et al, 2015)

Pemeriksaan USG dapat digunakan untuk menilai kelenjar prostat seperti: (1). Konsistensinya: ada gambaran *hipoechoic* dibanding bagian prostat lainnya harus dicurigai adanya keganasan prostat dan dilakukan biopsi pada daerah tersebut dengan TRUS. (2). Batu prostat (*prostatitis calculosa*): ada gambaran *shadowing/acoustic shadow (hiperechoic)*. (3). Menilai volume dan besar prostat: volume dan besar kelenjar prostat hampir sama karena berat jenis dari jaringan prostat antara 1-1,05 sehingga volume prostat dapat ditentukan dengan menggunakan rumus: $\frac{4}{3} \times \pi R^3$. Dimana R adalah radius dari kelenjar prostat. Bentuk kelenjar prostat yaitu *elipsoid* maka akan lebih akurat bila R diperoleh dari masing-masing bidang prostat sehingga menjadi

rumus sebagai berikut: $\frac{4}{3} \times \pi R_1 R_2 R_3$. (R_1 : Radius bidang transversal. R_2 : Radius bidang longitudinal. R_3 : Radius bidang sagital). Rumus tersebut diatas dapat disederhanakan menjadi: $0,52 \times d_1 d_2 d_3$ dimana d merupakan diameter dari prostat (Bakri, 2006; Lee F, 1989)

b. Biopsi Prostat

Baseline biopsy

Dilakukannya biopsi pada jaringan prostat didasarkan pada kadar PSA dan atau adanya nodul pada prostat saat pemeriksaan rectal touche. Selain itu perlu mempertimbangkan usia, potensi komorbid dan konsekuensi terapeutik sebelum melakukan biopsi, stratifikasi risiko merupakan alat potensial untuk mengurangi angka biopsi yang tidak perlu (Suharto Wijanarko, 2013).

Peningkatan kadar PSA yang terbatas tidak dijadikan acuan untuk melakukan biopsi segera. Kadar PSA harus diverifikasi setelah beberapa minggu menggunakan pengukuran dibawah kondisi terstandarisasi (tidak ejakulasi, tidak ada manipulasi dan tidak ada infeksi saluran kemih). Pemberian antibiotik secara empiris pada asimtomatik pasien untuk menurunkan kadar PSA sebaiknya tidak dilakukan (Suharto Wijanarko, 2013).

Biopsi dengan bimbingan ultrasonografi sekarang menjadi standar pemeriksaan. Pendekatan transrektal digunakan pada kebanyakan biopsi prostat, meskipun beberapa urologis lebih memilih pendekatan perineal (Suharto Wijanarko, 2013)

2.9 Diagnosis **Pembesaran Prostat Jinak**

Berdasarkan *5th Internasional Consultation on PPJ* yang disponsori oleh WHO (*World Health Organization*) menentukan dasar diagnosis PPJ dengan membagi atas tiga kategori yaitu:

1. Mandatory Assessment yaitu Anamnesis, pemeriksaan fisik, urinalisa

2. *Recommended test* yaitu pemeriksaan yang harus dikerjakan pada setiap pasien PPJ pada saat pemeriksaan awal meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, urinalisis, test fungsi ginjal, PSA, IPSS, catatan miksi harian.
3. *Optional test* yaitu pemeriksaan yang dikerjakan atas indikasi tertentu seperti IVP, *uretrosistoscopy*, *pressure flow study*, uroflowmetri, volume residu sehabis miksi, TRUS/TAUS(Bakri, 2006).

2.10. Diagnosis Karsinoma Prostat (KaP)

Kecurigaan keganasan prostat biasanya mulai timbul bila ditemukan kelainan kelainan konsistensi, yaitu bagian prostat yang keras, nodul, ketidakrataan, atau asimetri pada pemeriksaan colok dubur. Diagnosis pasti hanya dengan pemeriksaan patologik. Sediaan biopsi dapat diperoleh dengan menggunakan jarum biopsi besar secara transrektal atau transperineal. Cara lain untuk mendapatkan bahan pemeriksaan patologi-sitologi adalah dengan aspirasi jarum halus (FNA)(Presti J.C, 2003; Widjoseno & Gardjito, 2005).

Penentuan diagnosis utama dari Karsinoma prostat dengan colok dubur, pengukuran PSA, biopsi prostat dan sidik tulang, ditambah dengan CT atau MRI dan foto thorak.

2.10.1 Derajat keganasan

Derajat Karsinoma Prostat (KaP) dengan sistem skor Gleason (modifikasi) sebagai salah satu parameter yang memperkirakan adanya risiko rekurensi setelah prostatektomi yang diperoleh dari penjumlahan dari derajat Gleason (Gleason grade) yang paling dominan dan kedua yang paling dominan, kemudian dikelompokkan menjadi diferensiasi baik ≤ 6 , sedang/moderat 7 dan buruk (8-10) (Epstein JI, 2010; Network., 2011)

2.10.2 Stadium Karsinoma Prostat

Tumor primer (T)	
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tumor primer tak dapat ditemukan
T1	Tumor yang tak dapat dipalpasi atau dilihat pada pemeriksaan pencitraan (tidak terdeteksi secara klinis)
T1a	Tumor ditemukan secara kebetulan (PA), < 5 % dari jaringan yang direseksi
T1b	Tumor ditemukan secara kebetulan (PA), > 5 % dari jaringan yang direseksi
T1c	Tumor diidentifikasi dengan pemeriksaan biopsi jarum
T2	Tumor terbatas di prostat *
T2a	Tumor mengenai setengah atau kurang dari satu lobus
T2b	Tumor mengenai lebih setengah dari satu lobus, tetapi tidak mengenai kedua lobus
T2c	Tumor mengenai kedua lobus
T3	Tumor menembus kapsul **
T3a	Ekstensi ekstrakapsuler (unilateral atau bilateral)
T3b	Tumor mengenai vesicula seminalis
T4	Tumor terfiksasi atau mengenai struktur yang berdekatan, selain vesicula seminalis, seperti leher kandung kemih, sfingter eksterna rektum dan atau dinding pelvis.
Kelenjar Gatal Bening (KGB) regional (N)	
Nx	KGB regional tak dapat dinilai
N0	Tak ada penyebaran KGB regional
N1	Terdapat penyebaran KGB regional
Metastasis Jauh (M)***	
Mx	Metastasis jauh tak dapat dinilai
M0	Tak ada metastasis jauh
M1	Terdapat Metastasis jauh
M1a	Metastasis KGB Non Regional
M1b	Metastasis ke tulang
M1c	Metastasis ke organ lain

Gambar 7. Sistem staging yang digunakan untuk Kanker prostat adalah menurut AJCC(American Joint Committee on Cancer)2010 / sistem TNM 2009

Catatan :

* Tumor ditemukan pada satu atau dua lobus dengan biopsi jarum akan tetapi tidak teraba atau

terlihat dengan pencitraan yang ada diklasifikasikan sebagai T1c.

** Tumor yang menginvasi apeks prostat atau ke kapsul akan tetapi tidak menembus, tidak

diklasifikasikan sebagai T3 akan tetapi T2.

*** Bila lebih dari satu tempat metastasis, dikategorikan sebagai metastasis paling tinggi stadiumnya; M1c adalah tingkatan tertinggi.

Stadium I	T1a-c	N0	M0	PSA < 10	Skor Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA < 10	Skor Gleason ≤ 6
Stadium IIA	T1-2a	N0	M0	PSA X	Skor Gleason X
	T1a-c	N0	M0	PSA < 20	Skor Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥ 10 < 20	Skor Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA < 20	Skor Gleason ≤ 7
	T2b	N0	M0	PSA < 20	Skor Gleason ≤ 7
Stadium IIB	T2b	N0	M0	PSA X	Skor Gleason X
	T2c	N0	M0	Semua PSA	Semua Skor Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA ≥ 20	Semua Skor Gleason
Stadium III	T1-2	N0	M0	Semua PSA	Skor Gleason ≥ 8
Stadium III	T3a-b	N0	M0	Semua PSA	Semua Skor Gleason
Stadium IV	T4	N0	M0	Semua PSA	Semua Skor Gleason
	Tiap T	N1	M0	Semua PSA	Semua Skor Gleason
	Tiap T	Tiap N	M1	Semua PSA	Semua Skor Gleason

Gambar 8. Pengelompokan Stadium (AJCC 2010)

Penjelasan :(Rainy Umbas et al., 2011)

1 Stadium T

Penentuan stadium klinis cT dapat ditentukan dengan colok dubur.3 Bila diperlukan dapat dilakukan pemeriksaan CT/MRI.

2. Stadium N

Penentuan stadium N hanya dikerjakan bila akan berpengaruh terhadap keputusan terapi. Hal ini biasanya pada kasus penderita yang direncanakan terapi kuratif. Cara terbaik untuk menentukan stadium N adalah dengan limfadenektomi, teknik yang digunakan adalah operasi terbuka ataupun laparoskopik.

3. Stadium M

Metode sidik tulang paling sensitif untuk mendiagnosis metastasis tulang, bila tidak ada fasilitas pemerikaan tsb dapat dicari dengan penilaian klinis, CT Scan, alkali fosfatase serum dan bone survey.

Peningkatan kadar alkali fosfatase mengindikasikan adanya metastasis tulang pada 10 70% penderita. Pengukuran alkali fosfatase dan PSA secara bersamaan akan meningkatkan efektivitas penilaian klinis sebesar 98%.11 Selain ke tulang, Karsinoma prostat dapat bermetastasis ke organ lain umumnya ke KGB jauh, paru-paru, hepar, otak dan kulit. Pemeriksaan fisik,

foto thoraks, ultrasonografi, CT dan MRI adalah metode yang digunakan, terutama bila gejala menunjukkan adanya kemungkinan metastasis ke jaringan lunak. Pemeriksaan sidik tulang tidak perlu pada penderita asimtomatik, PSA kurang dari 20 ng/mL dan berdiferensiasi baik atau moderat. (Bruwer G, Heyns CF, & FJ., 1999; Wolff J M, Zimny M, & Borchers H, 1998)

Terdapat 2 pembagian grading secara histopatologi :

1. **Gleason** : berdasarkan derajat diferensiasi arsitektur kelenjar dan pola pertumbuhan. Sitologi sel tidak berperan. Sering digunakan.
2. **Mastofi** : didasarkan atas derajat iregularitas inti : well, moderate dan poorly differentiated. Jarang digunakan (Wein et al., 2012)

GRADE GLEASON

Grading Gleason terdiri atas: (Wein et al., 2012)

1. BENIGN (normal) TISSUE

Perubahan dari berbagai macam ukuran besar kelenjar dengan cabang lumen yang tidak teratur. Tidak ada pembesaran inti sel atau anak inti sel. Salah satu dari kelenjar jinak berisi struktur globular merah yang disebut "Corpora Amylacea" (Wein et al., 2012)

2. HIGH GRADE PIN (Prostatic Intraepithelial Neoplasia)

High-grade PIN sering dipakai sebagai penanda dari karsinoma prostat. Secara arsitektur menyerupai kelenjar jinak tapi secara sitologi menyerupai kanker. Ini adalah proliferasi lesi dan terlihat pembesaran dari inti dan anak inti sel. Pasien dengan high-grade PIN hanya dengan biopsy needle merupakan resiko tinggi dari pertumbuhan kanker dan harus dilakukan biopsy ulang setelah 3-6 bulan kemudian. Penelitian menunjukkan bahwa 40% - 60% yang dilakukan biopsy ulang akan didapatkan sel kanker. (menurut Davidsson dan kawan-kawan, Neoplasia intraepithelial prostat diprediksi sebagai adenocarcinoma) (Lars Egevad MD, 2011)

3. GLEASON II

Fokus kanker tidak dibatasi (tidak seperti Gleason grade I). Kelenjar ganas terlihat sedikit bervariasi dalam ukuran dan bentuk, tetapi kontur kelenjar itu bulat dan agak seragam. Inti sel membesar dan terutama berisi anak inti (bintik biru disamping inti) (Lars Egevad MD, 2011)

4. GLEASON III

Grade yang paling sering ditemukan. Didapatkan banyak variasi dari ukuran, bentuk dan ruang dari kelenjar. Kelenjar secara kebetulan menginfiltrasi stroma, akan tetapi mereka tetap bebas bergerak (tidak ada fusi dari kelenjar, ciri khas dari Gleason grade 4) (Lars Egevad MD, 2011)

5. GLEASON IV

Yang paling membedakan dari grade ini adalah adanya fusi dari beberapa kelenjar. Fusi dari beberapa kelenjar ini berasal dari anastomose jaringan atau tali yang seperti tersusun dengan mendorong keluar lumen kelenjar(Lars Egevad MD, 2011)

6. GLEASON V

Tumor pada Gleason grade 5 dibangun diatas jaringan padat tanpa membentuk beberapa kelenjar yang berbeda. Dapat juga terlihat area necrosis. Lingkaran lumen yang menonjol keluar yang terlihat pada kasus merupakan tanda khas pada varian Gleason grade 5. jarang tanda seperti sel kecil karsinoma terdapat juga di Gleason grade 5 dan cenderung bersifat agresive (Lars Egevad MD, 2011)

Prognosis berdasarkan Gleason score bila dilakukan Radikal prostatektomi(Lars Egevad MD, 2011):

GS 2 - 6 : 10 syr : 70%

GS 7 : 10 syr : 50%

GS > 8 : 10 syr : 15 %

Untuk keganasan prostat dikenal petanda tumor yaitu fosfatase asam prostat (PAP) dan antigen khas prostat (PSA) yang sensitivitasnya tinggi dan spesifisitasnya tidak terlalu tinggi, tetapi lebih tinggi dibandingkan PAP. PSA kadang juga meninggi pada hipertrofi prostat dan peningkatan ini proporsional dengan berat jaringan prostat. Selain untuk keperluan diagnosis, PSA dapat digunakan untuk mengikuti perkembangan penyakit atau hasil pengobatan. Pada metastasis tulang biasanya kadar fosfatase asam darah meningkat(Widjoseno & Gardjito, 2005)

USG transrektal memberikan gambaran hipoekoik pada kira-kira 60% keganasan prostat. USG juga dapat dipakai untuk menentukan penyebaran ke vesika seminalis dan kelenjar limf yang dekat penuntun biopsi jarum. Sensivitas CT scan untuk menentukan pembesaran kelenjar getah bening berkisar antara 50 – 75% dan spesifisitasnya sekitar 85 – 100%. MRI tidak memberi banyak manfaat dalam diagnosis karsinoma prostat. Untuk menentukan metastasis jauh ke tulang, biasanya dilakukan pemeriksaan radioisotop yang dapat menentukan tingkat penyebaran ke tulang secara tepat (Widjoseno & Gardjito, 2005)