

KARYA AKHIR

**KORELASI KADAR *PROSTATE-ASSOCIATED GENE 4* DAN
VOLUME PROSTAT TERHADAP DERAJAT *LOWER*
URINARY TRACT SYMPTOMS PADA PASIEN
PEMBESARAN PROSTAT JINAK**

ULLIFANNURI RACHMI

C 085181006



**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

**KORELASI KADAR *PROSTATE-ASSOCIATED GENE 4* DAN
VOLUME PROSTAT TERHADAP DERAJAT *LOWER*
URINARY TRACT SYMPTOMS PADA PASIEN
PEMBESARAN PROSTAT JINAK**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi

Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

ULLIFANNURI RACHMI

C 085181006

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

KARYA AKHIR

**KORELASI KADAR PROSTATE ASSOCIATED GENE 4 DAN VOLUME
PROSTAT TERHADAP DERAJAT LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS
PADA PASIEN PEMBESARAN PROSTAT JINAK**

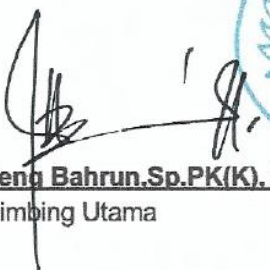
Disusun dan diajukan oleh :

ULLIFANNURI RACHMI
Nomor Pokok: C085181006

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 6 Oktober 2022
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

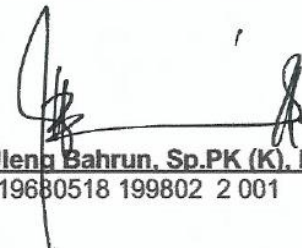


Menyetujui
Komisi Penasehat


dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
Pembimbing Utama


Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK (K)
Pembimbing Anggota

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Unhas


dr. Uleng Bahrun, Sp.PK (K), PhD
NIP.19680518 199802 2 001

Dekan,
Fakultas Kedokteran Unhas


Prof. Dr. dr. Haerani Rasid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM
NIP. 19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ullifannuri Rachmi
Nomor Pokok : C085181006
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

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

Makassar, Oktober 2022

Yang menyatakan,



Ullifannuri Rachmi

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "*KORELASI KADAR PROSTATE-ASSOCIATED GENE 4 DAN VOLUME PROSTAT TERHADAP DERAJAT LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS PADA PASIEN PEMBESARAN PROSTAT JINAK*" sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. Uleng Bahrin, Ph.D, Sp.PK (K) selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan Dr. dr. Tenri Esa, M.Si., Sp.PK (K) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Muhammad Asykar Palinrungi, Sp.U (K) sebagai Anggota Tim Penilai, dan Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes., Sp.PK (K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga ujian akhir penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK (K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK (K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung, mendidik, serta membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati dan memberi nasehat selama penulis menjalani pendidikan.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK (K), guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik dr. Ulung Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D., manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) periode 2018-2022, guru sekaligus pembimbing penelitian penulis kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK (K), Guru sekaligus dosen penguji kami yang bijaksana, senantiasa memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mendengar segala keluhan kami, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memberikan motivasi dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.

6. Dr. dr. Tenri Esa, M.Si., Sp.PK (K), Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2017-2022, sekaligus Pembimbing Akademik dan pembimbing penelitian penulis, yang bijaksana dalam memberikan bimbingan dan arahan sejak masa-masa awal pendidikan penulis hingga saat ini, orang tua kami yang senantiasa mengerti dan mengayomi penulis dengan penuh ketulusan dan kesabaran.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS dr. Raehana Samad, M.Kes., Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018- 2021, dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami yang penuh dengan kesabaran senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
9. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
10. Pembimbing metodologi penelitian Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.

11. dr. Muhammad Asykar Palinrungi, Sp.U (K) sebagai dosen penguji kami yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan karya akhir ini.
12. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
13. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RSUD. Labuang Baji Sulsel, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
14. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
15. Seluruh relawan yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
16. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada saudara seangkatan (Glukosa), wanita-wanita yang tangguh dan pejuang : Ibu Pejabat (dr. Yuniangsih Selanno), Bibi (dr. Lestari), Teteh (dr. Nenden Senina), Ka Cicihe (dr. Suci

Iriani), Ka Uswahe (dr. Uswatun Hasanah), Ka Itahe (dr. Ita Maghfirah) dan saudara bungsu seperjuangan (dr. Felisia), yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Banyak pelajaran dan pengalaman berharga yang penulis dapatkan dari kalian semua.

17. Teman-teman sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.

18. Nurilawati, SKM beserta jajaran atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.

19. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi - tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Abdi Windiyana, Ibunda Haryati Rachman, Bapak mertua Alm. Said Sani, dan Ibu mertua Sukia Betty atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun materi hingga penulis dapat mencapai titik ini. Terima kasih kepada saudara(i) saya tercinta Rizma Alfiani Rachmi dan Yudhistira Nugraha Rachman yang telah memberikan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.

Khusus kepada suami, Yasser Maulidan dengan penuh kecintaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, kasih sayang, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam menjalani pendidikan. Terima kasih atas kerelaan, keikhlasan dan kesabaran menjalani begitu banyak peran selama penulis melanjutkan pendidikan sehingga banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Terima kasih pula untuk bidadari penulis tersayang Alliya Nasywa Alshifa, dengan penuh kecintaan dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, kerinduan, dan dukungan selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam mengikuti pendidikan. Terima kasih telah menjadi penyejuk mata dan hati mama.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Permohonan maaf yang setulus-tulusnya penulis haturkan atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa mendatang.

Makassar, Oktober 2022

Ullifannuri Rachmi

ABSTRAK

Ullifannuri Rachmi. *Korelasi Kadar Prostate-Associated Gene 4 dan Volume Prostat Terhadap Derajat Lower Urinary Tract Symptoms Pada Pasien Pembesaran Prostat Jinak* (dibimbing oleh Ulang Bahrun, Tenri Esa)

Pembesaran prostat jinak (PPJ) merupakan pembesaran prostat pada zona transisi prostat tempat sel stromal dan sel epitel berinteraksi. *Prostate-Associated Gene 4* berfungsi sebagai protein *stress-response* untuk menekan *reactive oxygen species* (ROS) dan mencegah kerusakan DNA. Saat terjadi kerusakan sel dan proliferasi sel yang berlebihan, efek protektif PAGE4 tidak berfungsi atau menghilang. kadar PAGE4 serum dapat membedakan pasien PPJ simptomatik dengan populasi asimtomatik.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui korelasi kadar PAGE4 dengan volume prostat terhadap derajat LUTS pada pasien pembesaran prostat jinak.

Penelitian dengan desain *cross sectional* ini menggunakan sampel pasien PPJ yang berjumlah 32 sampel yang dikelompokkan berdasarkan derajat LUTS ringan, sedang, dan berat dengan skoring *International Prostate Symptom Score* (IPSS). PAGE4 serum diperiksa menggunakan metode ELISA. Seluruh data yang diperoleh diolah dengan metode statistik yang sesuai.

Hasil penelitian diperoleh bahwa rerata kadar PAGE4 serum $1,99 \pm 0,64$ ditemukan lebih rendah pada LUTS derajat LUTS berat dibandingkan pada derajat LUTS ringan. Tidak ditemukan adanya korelasi signifikan antara PAGE4 dengan volume prostat ($p > 0,05$). Terdapat kecenderungan semakin besar volume prostat semakin rendah kadar PAGE4 ($R = -0,132$). Tidak ditemukan adanya korelasi signifikan antara PAGE4 dengan derajat LUTS ($p > 0,05$). Terdapat kecenderungan semakin berat derajat LUTS semakin rendah kadar PAGE4 ($R = -0,056$).

Kata kunci: PAGE4, PPJ, LUTS, Volume Prostat

ABSTRACT

Ullifannuri Rachmi. *Correlation of Prostate-Associated Gene 4 Levels and Prostate Volume based on the Degree of Lower Urinary Tract Symptoms in Benign Prostate Enlargement Patients* (supervised by Uleng Bahrun, Tenri Esa)

Benign prostatic enlargement (BPE) is an enlarged prostate in the prostatic transition zone where stromal cells and epithelial cells interact. Prostate-Associated Gene 4 functions as a stress-response protein to suppress reactive oxygen species and prevent DNA damage. When cellular damage and excessive cell proliferation occur, the protective effects of PAGE4 do not function or disappear. Serum PAGE4 levels can differentiate symptomatic BPE patients from asymptomatic population.

The purpose of this study was to determine the correlation of PAGE4 levels with prostate volume based on the degree of LUTS in benign prostate enlargement patients

This study with a cross-sectional design used a sample of 32 patients with BPE which were grouped based on the degree of mild, moderate, and severe LUTS by scoring the International Prostate Symptom Score (IPSS). Serum PAGE4 was examined using the ELISA method. All data obtained were processed by appropriate statistical methods.

The results showed that the mean serum PAGE4 level of 1.99 ± 0.64 was found to be lower in LUTS with severe LUTS than in mild LUTS. No significant correlation was found between PAGE4 and prostate volume ($p > 0.05$). There is a tendency that the larger the prostate volume, the lower the PAGE4 levels ($R = -0.132$). No significant correlation was found between PAGE4 levels and the degree of LUTS ($p > 0.05$). There is a tendency that the more severe the degree of LUTS, the lower the PAGE4 levels ($R = -0.056$).

Keyword: PAGE4, BPE, LUTS, Prostate Volume

DAFTAR ISI

PRAKATA	v
ABSTRAK	xi
ABSTRACT	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah.....	6
C. Tujuan Penelitian.....	6
D. Hipotesis Penelitian	7
E. Manfaat Penelitian.....	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	8
A. Pembesaran Prostat Jinak.....	8
1. Definisi.....	8
2. Anatomi dan Histologi Prostat	9
3. Fisiologi Prostat.....	11
4. Etiologi dan Faktor Risiko.....	14
5. Epidemiologi.....	15
6. Patofisiologi.....	16
7. Manifestasi Klinis.....	21

8. Diagnosis.....	23
9. Penatalaksanaan.....	37
B. <i>Prostate-Associated Gene 4</i>	40
1. Definisi.....	40
2. Peranan PAGE4 Pada Pembesaran Prostat Jinak.....	41
C. <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i>	47
D. Hubungan PAGE4, LUTS dan Pembesaran Prostat Jinak ...	50
BAB III. KERANGKA PENELITIAN	52
A. Kerangka Teori.....	52
B. Kerangka Konsep.....	53
BAB IV. METODE PENELITIAN	54
A. Desain Penelitian	54
B. Tempat dan Waktu Penelitian	54
C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	54
D. Perkiraan Besar Sampel.....	55
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	56
F. Izin Penelitian dan kelayakan Etik	57
G. Cara Kerja	57
H. Alur Penelitian	61
I. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	62
J. Metode Analisis	63
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	65
A. Hasil Penelitian.....	65

B.	Pembahasan	69
C.	Keterbatasan Penelitian	75
D.	Ringkasan Hasil Penelitian.....	75
VI.	PENUTUP	77
A.	Kesimpulan.....	77
B.	Saran.....	77
	DAFTAR PUSTAKA	78
	LAMPIRAN	84

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penatalaksanaan pembesaran prostat jinak	37
Tabel 2. Penyebab <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i> pada Laki-laki.....	47
Tabel 3. Kelompok <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i>	48
Tabel 4. Karakteristik Sampel Penelitian.....	67
Tabel 5. Sebaran Derajat LUTS Berdasarkan Umur	68
Tabel 6. Perbandingan PAGE4 dan Volume Prostat	69
Tabel 7. Korelasi PAGE4 dan Volume Prostat dengan Derajat LUTS..	69

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi prostat	9
Gambar 2. Pembagian zona kelenjar prostat	11
Gambar 3. Fisiologi dan Regulasi Kelenjar Prostat.....	14
Gambar 4. Perubahan testosteron menjadi DHT	16
Gambar 5. Peranan testosteron dalam pembesaran prostat jinak	17
Gambar 6. Kontrol molekular pertumbuhan prostat	19
Gambar 7. Patogenesis pembesaran prostat jinak	20
Gambar 8. Terjemahan <i>International Prostate Symptom Score</i>	24
Gambar 9. <i>International Prostat Symptom Score questionnaire</i>	25
Gambar 10. Rumus Cockroft-Gault.....	30
Gambar 11. Ekspresi PAGE4 pada kadar mRNA dan protein	40
Gambar 12. Regulasi Protein PAGE4.....	43
Gambar 13. Perubahan jalur MAPK dan overekspresi PAGE4.....	45
Gambar 14. Mekanisme yang mendasari LUTS pada Laki-laki	48
Gambar 15. Kerangka Teori.....	52
Gambar 16. Kerangka Konsep.....	53
Gambar 17. Nomogram Harry King	56
Gambar 18. Alur Penelitian	62

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Penjelasan
5-ARIs	<i>5-Alpha-reductase inhibitors</i>
AR	<i>Androgen Receptor</i>
ATF2	<i>Activating Transcription Factor 2</i>
AUA	<i>American Urological Association</i>
BPE	<i>Benign Prostatic Enlargement</i>
BPH	<i>Benign prostate hyperplasia</i>
BPO	<i>Benign Prostatic Obstruction</i>
CCR7	<i>CC-chemokine receptor 7</i>
CD40LG	<i>CD40 Ligand</i>
CKN1B	<i>Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1B</i>
CLK2	<i>CDC-like Kinase 2</i>
CTA	<i>Cancer-Testis-Antigen</i>
CTLA4	<i>Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4</i>
DHEA	<i>Dehydroepiandrosterone</i>
DHT	<i>Dihydrotestosterone</i>
dL	<i>Desiliter</i>
DRE	<i>Digital Rectal Examination</i>
E1	<i>Estrogen</i>
E2	<i>Estradiol-17β</i>
E3	<i>Estriol</i>
EGF	<i>Endothelial Growth Factor</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ER-a	<i>Estrogen receptor alpha</i>
ER-b	<i>Estrogen receptor beta</i>
ERK1/2	<i>Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2</i>
f/t PSA	<i>Rasio free dan Total Prostate Spesific Antigen</i>
FSH	<i>Follicle-Stimulating Hormone</i>
GSTP1	<i>Glutathione S-transferase 1</i>
HIPK1	<i>Homeodomain-interacting Protein Kinase 1</i>
HoLAP	<i>Transurethral holmium laser ablation of the prostate</i>
HoLEP	<i>Trasurethral holmium laser enucleation of the prostate</i>
HoLRP	<i>Holmium laser resection of the prostate</i>
HOXB13	<i>Homeobox13</i>
ICOS	<i>Inducible Co-Stimulator</i>
IGF	<i>Insulin Growth Factor</i>
IL-8	<i>Interleukin-8</i>
IPSS	<i>International Prostate Symptom Score</i>

ISK	Infeksi Saluran Kemih
JNK	<i>Jun N-terminal kinase</i>
KEPK	Komisi Etik Penelitian Kesehatan
KGF	<i>Keratinocyte Growth Factor</i>
L	Liter
LH	<i>Luteinizing Hormone</i>
LUTS	<i>Lower Urinary Tract Symptoms</i>
MAP2K4	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase 4</i>
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
mg	miligram
mL	Mililiter
mRNA	<i>Messenger RNA</i>
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinukleotida Fosfat
Ng	Nanogram
P450arom	<i>P450 aromatase</i>
PAGE4	<i>Prostate – Associated Gene 4</i>
PIA	<i>Proliferative Inflammatory Atrophy</i>
PIN	<i>Prostatic Intraepithelial Neoplasia Lesions</i>
PPJ	Pembesaran Prostat Jinak
PSA	<i>Prostate-Specific Antigen</i>
PVP	<i>Photoselective vaporization of the prostate</i>
QoL	<i>Quality of Life</i>
RA	Reseptor androgen
RNASEL	<i>Ribonuklease L</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Spesies</i>
T	Testosteron
TAUS	<i>Transabdominal Ultrasonography</i>
TRUS	<i>Transrectal Ultrasonography</i>
TUIP	<i>Transurethral Incision of the Prostate</i>
TUIP	<i>Transurethral incision of the prostate</i>
TUMT	<i>Transurethral microwave thermotherapy</i>
TUNA	<i>Transurethral needle ablation</i>
TURP	<i>Transurethral Resection of the Prostate</i>
TUVP	<i>Transurethral vaporization of the prostate</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Pembesaran prostat jinak (PPJ) atau disebut pula dengan *benign prostate hyperplasia* (BPH) adalah penyakit terjadinya pembesaran prostat pada zona transisi prostat tempat sel stromal dan sel epitel berinteraksi (Dipiro *et al*, 2015). Istilah BPH merupakan istilah histopatologis, yaitu adanya hiperplasia sel stromal dan sel epitel kelenjar prostat (Skinder *et al*, 2016). Prevalensi PPJ paling sering terjadi pada laki-laki lanjut usia dan meningkat pada usia di atas 40 tahun dengan prevalensi 8-60% pada usia 90 tahun (Lim BK, 2017).

Beberapa faktor dihubungkan dengan kejadian pembesaran prostat seperti faktor hormonal, neurotransmitter, inflamasi, diet dan efek mikroorganisme dan seluler terhadap epitel dan jaringan stromal yang mempengaruhi struktur prostat. Perubahan struktur prostat dapat berupa perubahan volume dan gambaran histologi jaringan prostat (Lokeshwar *et al*, 2019). Perubahan volume prostat bervariasi berdasarkan usia. Volume prostat normal ialah 15 – 22 cc. Terdapat studi *cross-sectional* yang menyimpulkan bahwa peningkatan volume prostat meningkat hingga 25 cc pada pria berusia 30 tahun dan 35 - 45 cc pada pria berusia 70 tahun (Hiort *et al*, 2014). Perubahan struktur dan volume prostat dapat menekan uretra pars prostatika (pars posterior) menyebabkan obstruksi mekanik pada

aliran ekskresi urine dan iritabilitas muskular detrusor vesika urinaria (Kim EH *et al*, 2016).

Skoring *International Prostate Symptom Score* (IPSS) digunakan untuk mengevaluasi derajat keparahan gejala saluran kemih bagian bawah atau *lower urinary tract symptoms* (LUTS) pada pasien PPJ yang datang berobat ke pelayanan kesehatan. pada pasien dengan pembesaran prostat jinak. Skor 0-7 menunjukkan derajat ringan; skor 8-19 menunjukkan derajat sedang dan skor 20-35 menunjukkan derajat berat. Pasien dengan skor IPSS < 7 keluhan ringan yang tidak mengganggu aktivitas sehari-hari dan dapat dilakukan terapi konservatif atau *watchful waiting*. Pada terapi konservatif pasien diberi penjelasan mengenai segala sesuatu hal yang mungkin dapat memperburuk keluhannya (Gravas S, *et al.*, 2014; Wong *et al*, 2017).

Pemeriksaan awal untuk menegakkan diagnosis pembesaran prostat jinak melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, pengukuran pengosongan kandung kemih serta volume urine residual setelah pengosongan. Pemeriksaan fisik dapat berupa colok dubur atau *digital rectal examination* (DRE). Peningkatan volume prostat merupakan faktor risiko retensi urine dalam dua tahun. Semakin meningkat volume prostat maka semakin meningkat risiko pembesaran prostat jinak. *Baseline* volume prostat juga faktor penting dalam penentuan kebutuhan tindakan bedah/operasi. Pada dua studi sebelumnya oleh Mudi (2021) dan Imtiyaz (2017) menunjukkan

terdapat korelasi bermakna antara volume prostat dan hasil IPSS sebagai *assessment* LUTS pada pasien pembesaran prostat jinak (Ahmed I dan Aziz I., 2017; Awaisu M, *et al.*, 2021).

Saat ini skoring IPSS merupakan instrumen yang paling mudah digunakan untuk mengukur derajat PPJ, namun kelemahannya ialah bersifat subjektif sehingga hasilnya tidak selalu akurat berhubungan dengan status penyakit. Skoring IPSS ini dapat mengidentifikasi LUTS namun tidak menegakkan diagnosis PPJ atau penyebab lain yang berhubungan dengan gejala, seperti kelemahan otot detrusor atau komplikasi urologi lainnya (Gravas S, *et al.*, 2014; Wong *et al*, 2017).

Diagnosis konfirmatif yang membedakan pembesaran prostat jinak dan kanker prostat melalui aspirasi biopsi atau tindakan pembedahan prostat (Wang *et al*, 2015). Pemeriksaan laboratorium berupa uji serologi dengan serum *prostate-specific antigen* (PSA) digunakan untuk membedakan pembesaran prostat jinak dengan kanker prostat, namun penanda ini memiliki spesifitas yang rendah sehingga tidak spesifik untuk PPJ (Lee dan Kuo, 2017). Studi Lee dan Kuo (2017), menunjukkan tindakan *transurethral resection* prostat kombinasi dengan terapi medis pada pasien kurang dari 70 tahun lebih efektif dari segi biaya dibandingkan bila pasien hanya mendapat terapi obat (α 1-*adrenergic antagonists* atau *5- α -reductase inhibitors*). Studi tersebut menunjukkan bahwa semakin lebih awal PPJ dideteksi semakin lebih awal dilakukan tatalaksana, memiliki prognosis

yang lebih baik dan efektif dari segi biaya. Biomarker diperlukan untuk mengidentifikasi simptomatik PPJ maupun asimtomatik PPJ sebelum onset LUTS terjadi, agar klinisi dapat memberikan tatalaksana sesuai dengan derajat penyakit dan mencegah komplikasi ireversibel (divertikulum vesika urinaria) pada kandung kemih yang disebabkan PPJ.

Salah satu marker yang dapat menjadi marker skrining atau *early diagnostic tool* untuk mengidentifikasi pasien PPJ yang asimtomatik (sebelum onset LUTS terjadi) maupun yang simptomatik ialah *Prostate-Associated Gene 4* (PAGE4). *Prostate-Associated Gene 4* adalah *prostate-specific Cancer/Testis Antigen* (CTA) yang diregulasi dalam jaringan prostat fetus manusia tetapi tidak terdapat pada kelenjar prostat normal. *Prostate-Associated Gene 4* berfungsi sebagai protein *stress-response* untuk menekan *reactive oxygen species* (ROS) dan mencegah kerusakan DNA, sehingga dapat menekan apoptosis dan memperpanjang kelangsungan hidup sel (Kulkarni P, *et al.*, 2016). Overekspresi protein PAGE4 terdapat pada pembesaran prostat jinak simptomatik, yang secara dominan diekspresikan pada sel otot polos dan sel stromal. Overekspresi PAGE4 akan semakin menekan apoptosis dan meningkatkan proliferasi sel jaringan prostat sehingga PAGE4 berperan penting pada peningkatan volume prostat. Peningkatan volume prostat dapat menyebabkan obstruksi infravesika dan menimbulkan gejala LUTS (Salgia R, *et al.*, 2018).

Penelitian Cannon WG *et al* (2007), meneliti kadar JM27 (nama lain dari PAGE4) pada pasien PPJ berdasarkan derajat gejala LUTS.

Berdasarkan studi tersebut ditemukan bahwa kadar serum PAGE4 sebesar 16,55 ng/mL dapat membedakan pasien PPJ simtomatik dengan populasi asimtomatik dengan sensitivitas 90% dan spesifisitas 77%. Derajat LUTS pada pasien diukur dengan menggunakan skoring *American Urological Association* (AUA). Kadar PAGE4 serum ditemukan lebih rendah pada pasien BPH simtomatik dibandingkan pasien BPH asimtomatik. Hal ini disebabkan pada pasien simtomatik dengan derajat LUTS yang lebih berat, PAGE4 lebih banyak berikatan di jaringan sehingga protein PAGE4 yang terdeteksi di serum lebih sedikit (Cannon WG *et al*, 2007; Lee and Kuo, 2017).

Pemeriksaan PAGE4 dapat dilakukan dengan sampel serum menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) (MyBioSource,2021). Pemeriksaan PAGE4 bersifat non-invasif, lebih mudah dikerjakan dan dapat menjadi alternatif dalam membantu skrining untuk membedakan antara pasien pembesaran prostat jinak berdasarkan derajat LUTS yakni; derajat ringan, sedang dan berat.

Berdasarkan paparan latar belakang ini, peneliti tertarik untuk melakukan analisis kadar PAGE4 dan volume prostat dengan derajat LUTS pada pasien pembesaran prostat jinak.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian, yaitu apakah terdapat korelasi kadar *prostate-associated gene 4* dan

volume prostat terhadap derajat *lower urinary tract symptoms* pada pasien pembesaran prostat jinak ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Mengetahui kadar PAGE4 serta volume prostat pada pasien pembesaran prostat jinak berdasarkan derajat LUTS.

2. Tujuan khusus

- a. Mengetahui kadar PAGE4 berdasarkan derajat LUTS pada pasien pembesaran prostat jinak.
- b. Mengetahui volume prostat berdasarkan derajat LUTS pada pasien pembesaran prostat jinak.
- c. Mengetahui korelasi kadar PAGE4 dengan derajat LUTS pada pasien pembesaran prostat jinak.
- d. Mengetahui korelasi volume prostat dengan derajat LUTS pada pasien pembesaran prostat jinak.
- e. Mengetahui korelasi kadar PAGE4 dengan volume prostat berdasarkan derajat LUTS pada pasien pembesaran prostat jinak.

D. Hipotesis Penelitian

1. Kadar PAGE4 berkorelasi negatif dengan derajat LUTS pada pasien pembesaran prostat jinak.
2. Volume prostat berkorelasi positif dengan derajat LUTS pada pasien pembesaran prostat jinak.
3. Kadar PAGE4 berkorelasi negatif dengan volume prostat terhadap derajat LUTS pada pasien pembesaran prostat jinak.

E. Manfaat Penelitian

1. Aspek Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat penggunaan biomarker baru (PAGE4) dalam menangani pasien dengan pembesaran prostat jinak.

2. Aspek Penelitian

Hasil penelitian kadar PAGE4 ini dapat menjadi dasar penelitian lanjut untuk melaksanakan pemeriksaan PAGE4 pada manajemen pasien dengan pembesaran prostat jinak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

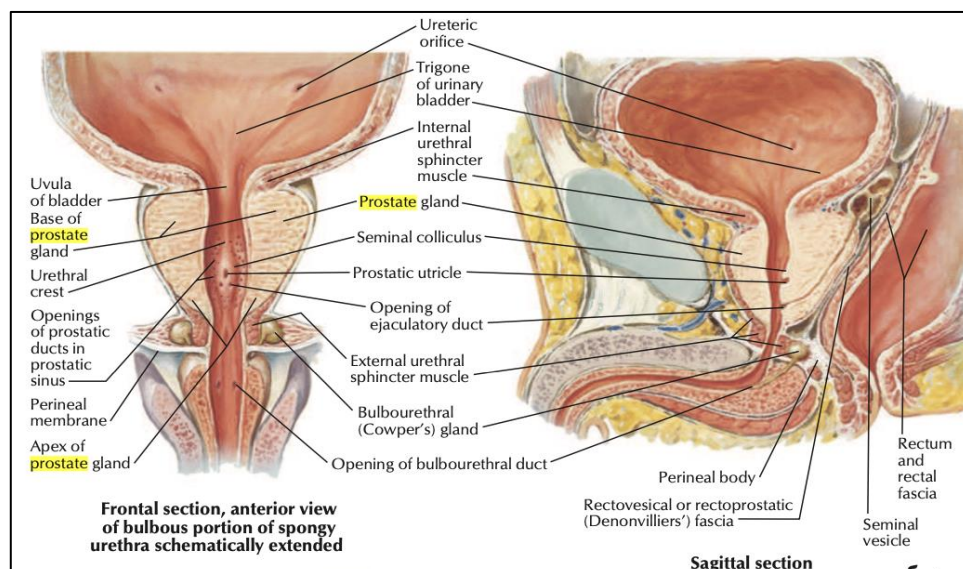
A. PEMBESARAN PROSTAT JINAK

1. Definisi

Pembesaran prostat jinak atau disebut pula dengan *benign prostate hyperplasia* (BPH) adalah suatu penyakit pembesaran prostat pada zona transisi prostat tempat sel stromal dan sel epitel berinteraksi (Dipiro *et al*, 2015). Istilah BPH merupakan istilah histopatologis, yaitu adanya hiperplasia sel stromal dan sel epitel kelenjar prostat. Istilah *benign prostatic enlargement* (BPE) merupakan istilah klinis yang menggambarkan bertambahnya volume prostat akibat adanya perubahan histopatologis yang jinak pada prostat (BPH). Pada kondisi yang lebih lanjut, BPE dapat menimbulkan obstruksi pada saluran kemih, disebut dengan istilah *benign prostatic obstruction* (BPO). Gejala-gejala yang biasanya dirasakan oleh penderita pembesaran prostat jinak yaitu nokturia, inkontinensia urine, aliran urine tersendat-sendat, mengeluarkan urine disertai darah, dan merasa tidak tuntas setelah berkemih (Skinder *et al*, 2016).

2. Anatomi dan Histologi Prostat

Prostat adalah organ genitalia pria yang terletak di bawah dari buli-buli, di depan rektum dan membungkus uretra posterior. Prostat berbentuk seperti buah kemiri dengan ukuran 4 x 3 x 2,5 cm dengan berat sekitar 20 gram (Purnomo dan Basuki B, 2015). Volume prostat normal ialah 15 - 20 cc. Dinding dari urethra proksimal disusun oleh jaringan glanduler dan bagian ini dikenal sebagai urethra pars prostatica. Uretra kemudian melewati otot dari dasar pelvis yang juga merupakan mekanisme sfingter distal. Secara anatomi, prostat berhubungan erat dengan kandung kemih, uretra, vas deferens, dan vesikula seminalis. Saat terjadi pembesaran organ ini dapat menekan uretra pars prostatica dan menyebabkan terhambatnya aliran urine keluar dari buli-buli (Gambar 1) (Netter FH, 2019).

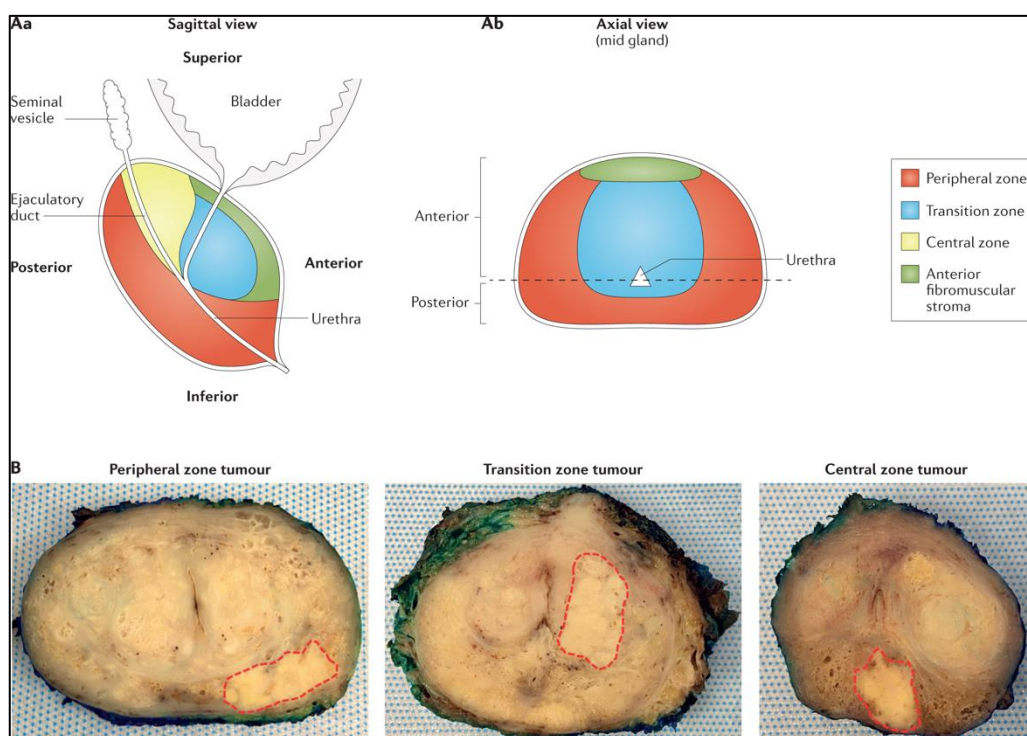


Gambar 1. Anatomi Prostat (Netter FH, 2019)

Arteri yang memvaskularisasi kelenjar prostat berasal dari arteri vesicalis inferior, arteri hemoroidalis media, dan arteri pudenda interna. Vena-vena menyatu membentuk pleksus prostaticus sekeliling prostat. Prostat mendapat persarafan parasimpatis (sekresi dan motorik) dan simpatik (vasomotor) oleh pleksus hipogastrik. Pembuluh limfe terutama berakhir pada nodus obturatorius, nodus iliaca internus, nodus iliaca externus, nodus iliaca comunis, dan menuju nodus *periaortic* (Netter FH, 2019).

Berdasarkan gambaran histologi, prostat terdiri dari kelenjar yang dilapisi dua lapis sel, bagian basal adalah epitel kuboid yang ditutupi oleh lapisan sel sekretori kolumnar. Prostat merupakan suatu kumpulan 30–50 kelenjar tubuloalveolar yang bercabang. Kelenjar prostat terbagi dalam beberapa zona yang sesuai dengan lapisan kelenjar, antara lain: zona perifer, zona sentral dan zona transisional. Zona perifer adalah zona yang paling besar, yang terdiri dari 70% jaringan kelenjar sedangkan zona sentral terdiri dari 25% jaringan kelenjar dan zona transisional hanya terdiri dari 5% jaringan kelenjar. Zona transisi prostat merupakan tempat sel stromal dan sel epitel berinteraksi. Patogenesis dari pembesaran prostat jinak terjadi pada zona transisional, sedangkan pertumbuhan karsinoma prostat berasal dari zona perifer. Suatu studi menunjukkan perkembangan dan pertumbuhan zona transisi berhubungan dengan pembesaran prostat jinak yang menyebabkan atrofi, apoptosis dan jaringan parut pada kelenjar dan sel epitel hingga

ke zona perifer. Perkembangan dan pertumbuhan zona transisi terjadi sebagai respon peningkatan pembentukan lapisan yang kaya kolagen sehingga meningkatkan ukuran kapsul prostat. Pembesaran prostat jinak secara signifikan dapat menurunkan insidensi adenokarsinoma karena berkurangnya area zona perifer akibat tertekan oleh perkembangan zona transisi (Gambar 2) (Guzman AJ, *et al.*, 2019).



Gambar 2. Pembagian Zona Kelenjar Prostat (Ali A *et al.*, 2021)

3. Fisiologi Prostat

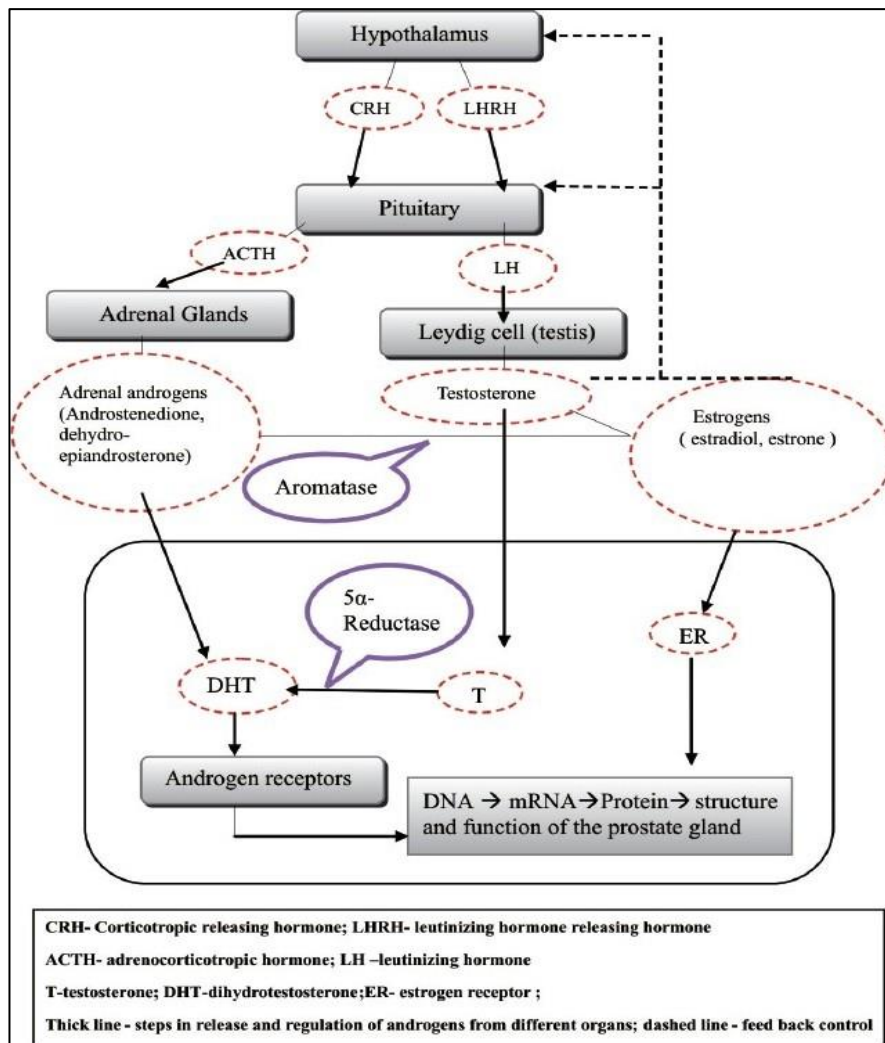
Kelenjar prostat mengeluarkan cairan basa yang menetralkan sekresi vagina yang asam, sehingga sperma lebih dapat hidup di lingkungan yang sedikit basa dan untuk mempertahankan kelangsungan hidup sperma. Kelenjar prostat mensekresikan enzim pembekuan yang bekerja pada fibrinogen dari vesikula seminalis

untuk menghasilkan fibrin yang “membekukan” semen sehingga sperma yang di ejakulasikan tetap berada di saluran reproduksi wanita ini ketika penis dikeluarkan dari saluran reproduksi wanita. Saat bekuan semen di lepaskan di saluran reproduksi wanita, kelenjar prostat juga melepaskan antigen spesifik prostat atau *prostate-specific antigen* (PSA) yang akan menguraikan bekuan semen. *Prostate-specific antigen* merupakan suatu enzim pengurai fibrin dari prostat sehingga sperma dapat bergerak bebas di dalam saluran reproduksi wanita (Sherwood L, 2018).

Kelenjar prostat diregulasi oleh aksis hipotalamus-hipofisis-gonad. Hipotalamus mensekresikan *gonadotropin-releasing hormone* (gnRH) yang merangsang kelenjar hipofisis anterior untuk mensekresikan dua hormon penting untuk reproduksi yakni *follicle-stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH), yang bekerja pada sel-sel di testis termasuk Leydig, sertoli dan sel germinal untuk menghasilkan hormon androgen (Gambar 3) (Adejumo GIB, *et al.*, 2020). Efek androgen pada prostat di mediasi oleh reseptor androgen yang diekspresikan pada sel stromal prostat dan sel epitel. Androgen (testosteron) disintesis oleh sel Leydig di testis dan adrenal, dikonversi menjadi lebih poten dalam bentuk *5 α -dihydro-testosterone* (DHT) oleh *5 α -reduktase* yang banyak diekspresikan dalam jaringan prostat. Hormon androgen lainnya yang dihasilkan oleh korteks adrenal antara lain *dehydroepiandrosterone* (DHEA),

androstenedione dan *5 α -androstenedione*. Hormon androgen yang berasal dari korteks adrenal tersebut dikonversi menjadi estrogen oleh aktivitas enzim aromatase atau *cytochrome P450 aromatase* (P450arom) yang merupakan enzim yang terdapat di retikulum endoplasma (RES) (Cannarella *et al*,2021).

Estrogen endogen sebagian besar diproduksi oleh gonad dan meliputi: estrogen (E1), estradiol-17 (E2) dan estriol (E3). Estrogen (E1) diproduksi dari testosteron melalui aktivitas enzim aromatase meskipun estrogen memiliki pengaruh minimal pada jalur estrogenik di dalam prostat. Estradiol-17 terbentuk dari aromatisasi testosteron terutama di lemak dan otot, sementara hingga 20% diproduksi dari sel Leydig di testis. Hormon estrogen memiliki efek parakrin lokal yang menargetkan jaringan prostat. Efek parakrin dimediasi oleh dua jenis reseptor estrogen, yaitu reseptor estrogen alpha (ER-a) dan reseptor estrogen beta (ER-b) yang berada di sel-sel stroma dan sel epitel. Aktivasi ER-b memiliki efek anti-proliferasi yang menyeimbangkan aksi proliferasi androgen pada epitel prostat. Sebaliknya, aktivasi ER-a menyebabkan proliferasi abnormal dan inflamasi. (Ajayi A, Abraham K, 2018).



Gambar 3. Fisiologi dan Regulasi Kelenjar Prostat (Dhingra dan Bhagwat,2011)

4. Etiologi dan Faktor Risiko Pembesaran Prostat Jinak

Penyebab terjadinya hiperplasia prostat hingga saat ini belum diketahui secara pasti, tetapi beberapa hipotesis menyebutkan bahwa hiperplasia prostat erat kaitannya dengan adanya perubahan keseimbangan antara hormon testosteron dan estrogen pada usia lanjut, peranan faktor pertumbuhan (*growth factor*) sebagai pemacu pertumbuhan stroma kelenjar prostat, meningkatnya lama hidup sel-sel prostat karena berkurangnya apoptosis dan proses proliferasi

abnormal sel stem sehingga menyebabkan produksi sel stroma dan sel epitel kelenjar prostat menjadi berlebihan (Mochtar *et al*, 2015 ; Lee & Kuo ,2017).

Terdapat banyak faktor yang diduga berperan dalam proliferasi/pertumbuhan jinak kelenjar prostat. Faktor semakin meningkatnya usia pria meningkatkan risiko terjadinya pembesaran kelenjar prostat jinak. Pengaruh hormon lain seperti estrogen, prolaktin, pola diet, mikrotrauma, inflamasi, obesitas, diduga berkaitan dengan proliferasi sel kelenjar prostat secara tidak langsung. Faktor-faktor tersebut mampu mempengaruhi sel prostat untuk mensintesis *growth factor*, yang selanjutnya berperan dalam memacu proliferasi sel kelenjar prostat (Mochtar *et al*, 2015 ; Lee & Kuo ,2017).

5. Epidemiologi

Pembesaran prostat jinak paling sering terjadi pada laki-laki dan insidensinya meningkat seiring pertambahan usia. Pada laki-laki berusia 41 - 50 tahun prevalensinya sekitar 20% dan meningkat lebih dari 90% pada laki-laki berusia lebih dari 80 tahun (Mochtar *et al*, 2015). Sekitar 18-25% laki-laki dengan usia di atas 40 tahun dan lebih dari 90% laki-laki berusia di atas 80 tahun (Sutanto RL,2020). Insidensi PPJ secara global pada tahun 2019 ialah 11,26 juta jiwa (He DL, *et al.*, 2021). Penelitian terbaru di Jawa Barat menunjukkan mengenai kasus kanker prostat di RSUD Al-Ihsan Provinsi Jawa Barat tahun 2013-2018

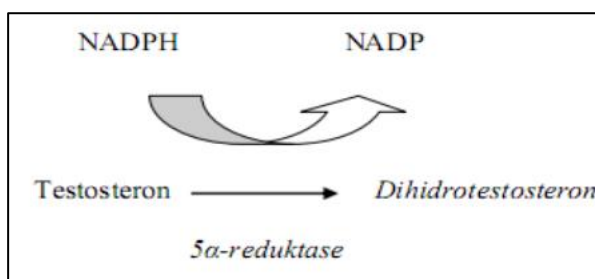
menunjukkan jumlah kasus PPJ sebanyak 2.560 kasus (97,2%) (Mulyadi dan Sugiarto,2021).

6. Patofisiologi

Terdapat beberapa hipotesis mengenai patofisiologi pembesaran prostat sebagai berikut :

a. Teori *Dihidrotestosteron*

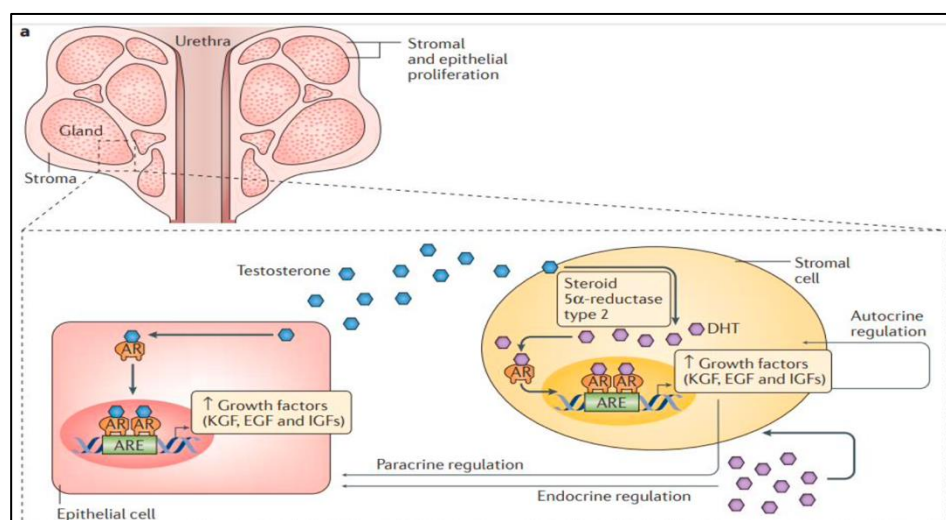
Dihidrotestosteron atau DHT adalah metabolit endogen yang berperan penting pada pertumbuhan sel kelenjar prostat. Metabolit ini dihasilkan dari reaksi perubahan testosteron di dalam sel prostat oleh enzim 5α -reduktase dengan bantuan koenzim NADPH (Gambar 3). Hormon DHT yang telah terbentuk akan berikatan dengan reseptor androgen (RA) membentuk kompleks DHT-RA pada inti sel dan selanjutnya terjadi sintesis protein *growth factor* yang menstimulasi pertumbuhan sel prostat (Purnomo dan Basuki, 2015).



Gambar 4. Perubahan testosteron menjadi DHT (Purnomo dan Basuki, 2015)

Pada berbagai penelitian menunjukkan bahwa kadar DHT pada pembesaran prostat jinak tidak jauh berbeda dengan kadarnya pada prostat normal, namun terdapat peningkatan

aktivitas enzim, 5α -reduktase dan jumlah reseptor androgen meningkat. Hal ini menyebabkan sel prostat pada pembesaran prostat jinak lebih sensitif terhadap DHT sehingga replikasi sel lebih banyak terjadi dibandingkan dengan prostat normal. Peranan testosteron dalam pembesaran prostat jinak ditunjukkan pada gambar 4 (Skinder D, *et al.*, 2016).



Gambar 5. Peranan testosteron dalam pembesaran prostat jinak (Chungtai *et al.*, 2016)

b. Ketidakseimbangan antara estrogen-testosteron

Kadar testosteron akan menurun seiring peningkatan usia, sedangkan kadar estrogen relatif tetap sehingga perbandingan jumlah kadar estrogen-progesteron meningkat. Estrogen dapat meningkatkan proliferasi sel-sel kelenjar prostat dengan cara meningkatkan sensitifitas sel-sel prostat terhadap rangsangan hormon androgen, meningkatkan jumlah reseptor androgen dan

menurunkan jumlah kematian sel – sel prostat (apoptosis) (Purnomo dan Basuki, 2015).

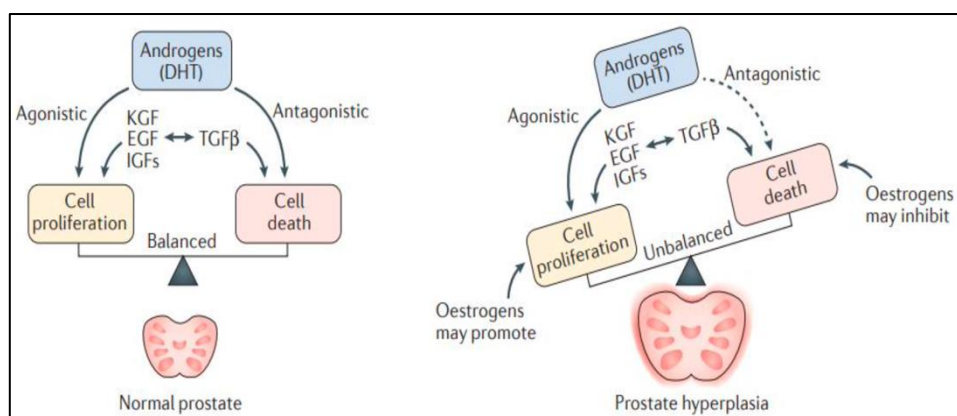
c. Interaksi sel stromal dan sel epitel

Diferensiasi dan pertumbuhan sel epitel prostat secara tidak langsung dikontrol oleh sel-sel stroma melalui mediator (*growth factor*) tertentu. Pada saat sel-sel stromal mendapatkan rangsangan dari DHT dan estradiol, sel-sel stroma mensintesis *growth factor* seperti *keratinocyte growth factor* (KGF), *endothelial growth factor* (EGF), *insulin growth factor* (IGF), yang selanjutnya menstimulasi sel-sel stromal secara intrakrin dan autokrin, serta mempengaruhi sel-sel epitel secara parakrin. Stimulasi tersebut menyebabkan proliferasi sel-sel epitel maupun sel stromal (Purnomo dan Basuki, 2015).

d. Berkurangnya kematian sel prostat

Program kematian sel (apoptosis) pada sel prostat merupakan mekanisme fisiologis untuk mempertahankan homeostatis kelenjar prostat. Pada apoptosis terjadi kondensasi dan fragmentasi sel yang selanjutnya sel-sel yang apoptosis akan difagositosis oleh makrofag dan didegradasi oleh enzim lisosom. Pada jaringan normal, terdapat keseimbangan antara laju proliferasi sel dengan kematian sel. Penurunan jumlah sel-sel prostat yang mengalami apoptosis menyebabkan jumlah sel-sel prostat secara keseluruhan menjadi meningkat sehingga

menyebabkan penambahan massa prostat. Hormon androgen diduga berperan dalam menghambat proses kematian sel karena setelah dilakukan kastrasi, terjadi peningkatan aktivitas kematian sel kelenjar prostat. Estrogen diduga mampu memperpanjang usia sel prostat (Gambar 5) (Purnomo dan Basuki,2015).



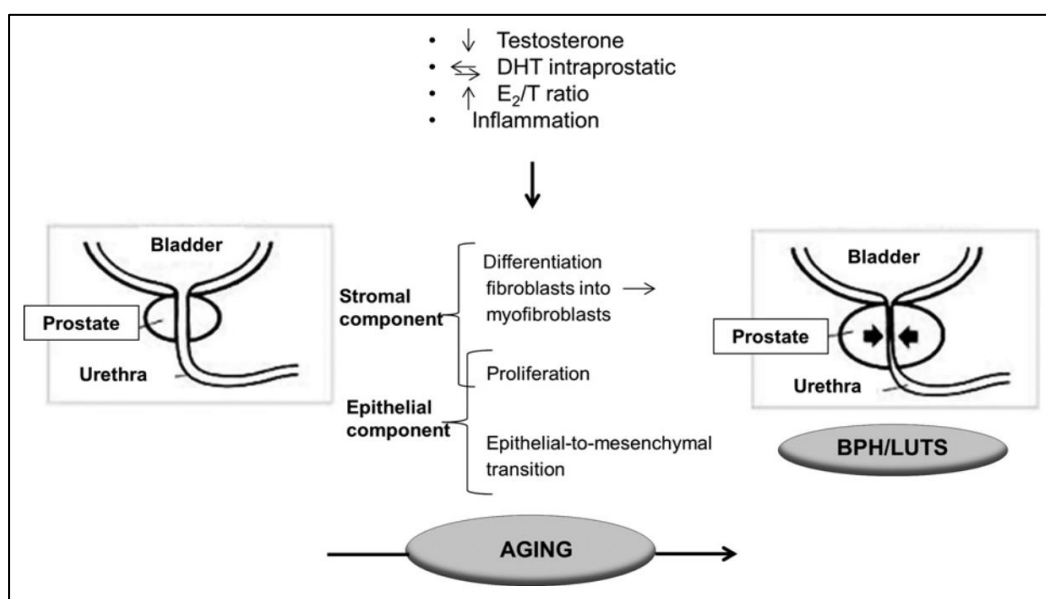
Gambar 6. Kontrol molekular pertumbuhan prostat (Chungtai *et al*, 2016)

f. Teori sel stem

Suatu sel stem di dalam kelenjar prostat mempunyai kemampuan proliferasi sangat ekstensif. Terjadinya proliferasi sel-sel pada pembesaran prostat jinak disebabkan aktivitas sel stem yang tidak tepat sehingga terjadi produksi sel stromal maupun sel sel epitel yang berlebihan (Purnomo dan Basuki,2015).

Penyumbatan prostat menyebabkan terjadinya penyempitan lumen uretra pars prostatika dan menghambat aliran urine sehingga menyebabkan tingginya tekanan intravesika. Pada saat eksresi urine, vesika urinaria harus berkontraksi lebih kuat guna melawan tahanan

sehingga menyebabkan perubahan anatomik vesika urinaria berupa : hipertrofi muscular detrusor, trabekulasi, terbentuknya selula, sakula, dan divertikel vesika urinaria. Perubahan struktur pada vesika urinaria tersebut dirasakan sebagai keluhan pada saluran kemih bagian bawah atau *lower urinary tract symptoms* (LUTS). Peningkatan resistensi uretra, sehingga sebagai kompensasinya menyebabkan perubahan pada fungsi vesika urinaria. Peningkatan tekanan muskular detrusor juga terjadi guna mempertahankan aliran urine. Obstruksi yang disebabkan oleh perubahan fungsi detrusor, diperberat oleh peningkatan usia yang menyebabkan perubahan pada fungsi pada vesika urinaria dan fungsi sistem saraf sehingga menimbulkan gejala seperti frekuensi berkemih yang meningkat, urgensi dan nokturia. Gambar 6 menunjukkan ringkasan skematik patogenesis pembesaran prostat jinak dan LUTS (Vignera LS , *et al.*, 2016 ; Lee dan Kuo, 2017).



Gambar 7. Patogenesis pembesaran prostat jinak (Vignera LS , *et al.*, 2016)

7. Manifestasi Klinis

Obstruksi prostat dapat menimbulkan keluhan pada saluran kemih maupun di luar saluran kemih. Tanda dan gejala dari pembesaran prostat jinak antara lain ; keluhan pada saluran kemih bagian bawah, gejala pada saluran kemih bagian atas dan gejala di luar saluran kemih (Purnomo dan Basuki, 2015).

a. Keluhan pada saluran kemih bagian bawah

Gejala obstruksi meliputi : retensi urine (urine tertahan di vesika urinaria sehingga tidak dapat diekskresikan), sulit memulai miksi (*hesitancy*), pancaran miksi lemah (*weak stream*), miksi terputus-putus (*intermittency*), merasa belum selesai berkemih (*sense of residual urine*), rasa ingin berkemih kembali setelah selesai berkemih (*double voiding*), dan keluarnya sisa urine pada akhir berkemih (*terminal dribbling*) (Lee dan Kuo,2017 ; Tjahodjati *et al*, 2017).

Gejala iritatif meliputi : frekuensi buang air kecil yang tidak normal (*polyuria*), buang air kecil dengan frekuensi yang berlebihan pada malam hari (*nocturia*), sulit menahan buang air kecil (*urgency*), rasa sakit saat buang air kecil (*dysuria*), dan buang air kecil yang berdarah (hematuria), *urine output* dapat mencapai > 2800 mL, karena pasien sering berkemih dan mengonsumsi lebih banyak air (Lee dan Kuo,2017 ; Tjahodjati *et al*, 2017).

b. Keluhan pada saluran kemih bagian atas

Keluhan akibat pembesaran prostat pada saluran kemih bagian atas berupa adanya gejala obstruksi, seperti nyeri pinggang, tanda dari hidronefrosis, demam yang merupakan tanda infeksi atau urosepsis (Lee dan Kuo,2017 ; Tjahodjati *et al*, 2017).

c. Keluhan di luar saluran kemih

Pasien dapat datang diawali dengan keluhan penyakit hernia inguinalis atau hemoroid. Penyebab dari penyakit ini karena sering mengejan pada saat miksi sehingga mengakibatkan peningkatan tekanan intrabdominal. Gejala dan tanda lain yang pada pasien dengan pembesaran prostat jinak ialah prostat dapat membesar disertai tanda inflamasi (kemerahan dan nyeri tekan). Gejala sistemik yang dapat menyertai seperti anoreksia, mual dan muntah, rasa tidak nyaman di epigastrik, hingga gagal ginjal karena retensi kronis dan volume residual yang besar (Lee dan Kuo,2017 ; Tjahodjati *et al*, 2017).

8. Diagnosis

a. Anamnesis

Pemeriksaan awal terhadap pasien dengan pembesaran prostat jinak melakukan anamnesis. Anamnesis yang terarah dan cermat dibutuhkan guna mendapatkan data tentang riwayat penyakit yang dideritanya. Salah satu sistem skoring untuk wawancara yang digunakan secara luas adalah *International Prostate Symptom Score* (IPSS) yang telah dikembangkan *American Urological Association* (AUA) dan distandarisasi oleh *World Health Organization* (WHO). Skor ini berguna untuk menilai dan memantau keadaan pasien dengan pembesaran prostat jinak. Skor IPSS terdiri atas 7 pertanyaan yang masing-masing memiliki nilai 0 sampai 5 dengan total maksimum 35 (Gambar 7). Berat ringannya keluhan pasien dengan pembesaran prostat jinak dapat digolongkan berdasarkan skor yang diperoleh , yaitu : skor 0-7 derajat ringan, skor 8-19 derajat sedang, dan skor 20-35 derajat berat (Tjahodjati *et al*, 2017 ; D'Agate S *et al*, 2019).

Nama :	No Catatan Medik :
Umur :	Tgl Pemeriksaan :

International Prostate Symptom Score (IPSS)

No	DALAM 1 BULAN TERAKHIR	Tidak pernah	Kurang dari sehari sekali dalam lima hari	Kurang dari setengah	Kadang-kadang (sekitar 50%)	Lebih dari setengah	Hampir selalu	Skor
1	Seberapa sering Anda merasa masih ada sisa selesai kencing?	0	1	2	3	4	5	
2	Seberapa sering Anda harus kembali kencing dalam waktu kurang dari 2 jam setelah selesai kencing?	0	1	2	3	4	5	
3	Seberapa sering Anda mendapatkan bahwa Anda kencing terputus-putus?	0	1	2	3	4	5	
4	Seberapa sering anda merasa sulit untuk menahan kencing Anda?	0	1	2	3	4	5	
5	Seberapa sering pancaran kencing Anda lemah?	0	1	2	3	4	5	
6	Seberapa sering Anda harus mengejan untuk mulai kencing?	0	1	2	3	4	5	
		Tidak pernah	1 kali	2 kali	3 kali	4 kali	5 kali atau lebih	Skor
7	Seberapa sering Anda harus bangun untuk kencing, sejak mulai tidur pada malam hari hingga bangun di pagi hari?	0	1	2	3	4	5	
TOTAL IPSS SKOR (Pertanyaan 1-7):								
TOTAL SKOR : 0-7 Gejala Ringan ; 8-9 Gejala Sedang; 20-35 Gejala Berat								
	Kualitas hidup	Senang sekali	Senang	Pada umumnya puas	Campur: Antara puas dan tidak	Pada umumnya tidak puas	Tidak senang	Buruk sekali
	Seandainya Anda harus menghabiskan sisa hidup dengan fungsi kencing seperti saat ini, bagaimana perasaan Anda?	0	1	2	3	4	5	6
SKOR KUALITAS HIDUP :								

Gambar 8. Terjemahan *International Prostate Symptom Score (IPSS)*
(Tjahodjati et al., 2016)

Terdapat satu pertanyaan tunggal di dalam daftar pertanyaan IPSS mengenai kualitas hidup (*quality of life* atau QoL) yang juga terdiri atas 7 kemungkinan jawaban. Saat ini IPSS telah divalidasi dalam bahas Indonesia dengan hasil validasi dan reliabilitas sangat baik, terbukti memiliki

kualitas sama dengan versi asli (Gambar 8) (Tjahodjati *et al*, 2017; Taneja *Y et al*, 2017).

International Prostate Symptom Score (I-PSS)							
Patient Name: _____		Date of birth: _____		Date completed _____			
In the past month:	Not at All	Less than 1 in 5 Times	Less than Half the Time	About Half the Time	More than Half the Time	Almost Always	Your score
1. Incomplete Emptying How often have you had the sensation of not emptying your bladder?	0	1	2	3	4	5	
2. Frequency How often have you had to urinate less than every two hours?	0	1	2	3	4	5	
3. Intermittency How often have you found you stopped and started again several times when you urinated?	0	1	2	3	4	5	
4. Urgency How often have you found it difficult to postpone urination?	0	1	2	3	4	5	
5. Weak Stream How often have you had a weak urinary stream?	0	1	2	3	4	5	
6. Straining How often have you had to strain to start urination?	0	1	2	3	4	5	
	None	1 Time	2 Times	3 Times	4 Times	5 Times	
7. Nocturia How many times did you typically get up at night to urinate?	0	1	2	3	4	5	
Total I-PSS Score							
Score: 1-7: Mild 8-19: Moderate 20-35: Severe							
Quality of Life Due to Urinary Symptoms	Delighted	Pleased	Mostly Satisfied	Mixed	Mostly Dissatisfied	Unhappy	Terrible
If you were to spend the rest of your life with your urinary condition just the way it is now, how would you feel about that?	0	1	2	3	4	5	6

Gambar 9. International Prostate Symptom Score (IPSS) questionnaire (Taneja Y, *et al.*, 2016)

b. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik ginjal pada kasus pembesaran prostat jinak dilakukan untuk mengevaluasi adanya obstruksi atau tanda infeksi. Pemeriksaan regio suprapubik dilakukan dengan palpasi dan perkusi diperlukan untuk menilai adanya distensi buli-buli dan tanda infeksi. Penilaian adanya meatal stenosis, fimosis, tumor penis serta *urethral discharge* perlu dilakukan untuk menyingkirkan diagnosis banding (Tjahodjati *et al*, 2017).

Colok dubur atau *digital rectal examination* (DRE) merupakan pemeriksaan yang penting pada pasien dengan pembesaran prostat jinak. Berdasarkan pemeriksaan colok dubur atau *rectal touché* dapat diperkirakan adanya pembesaran prostat, konsistensi prostat, dan adanya nodul yang merupakan salah satu tanda dari keganasan prostat. Pengukuran volume prostat dengan DRE cenderung lebih kecil daripada pengukuran metode lain, sehingga apabila prostat teraba menunjukkan ukuran sebenarnya lebih besar. Pada pemeriksaan colok dubur juga perlu menilai tonus sfingter ani dan refleks bulboavernosus yang dapat menunjukkan adanya kelainan pada lengkung refleks di daerah sakrum. (Gravas S, *et al.*, 2014 ; Skinder D, *et al.*, 2016).

c. Pemeriksaan Laboratorium

1. Urinalisis

Pemeriksaan urinalisis terdiri dari pemeriksaan makroskopis, mikroskopis dan kimia urine. Pada urinalisis makroskopis dinilai secara visual warna kejernihan, bau, berat jenis, volume dan keasaman (pH) urine. Pada pemeriksaan mikroskopis atau sedimen urine, urine disentrifuge terlebih dahulu dan kemudian diambil spesimen dari endapan urine. Pada sedimen urine dapat ditemukan komponen atau zat organik maupun anorganik, seperti eritrosit, leukosit, sel epitel, torak, kristal, silinder, bakteri, jamur, parasit dan spermatozoa. Pemeriksaan kimia urine dapat dilakukan dengan metode *dipstick* atau carik celup berdasarkan reaksi enzimatik atau kolorimetri. Berdasarkan kimia urine dapat dievaluasi kadar glukosa, benda keton, protein, bilirubin, urobilinogen, albumin, leukosit esterase, nitrit, asam urat, vitamin C. Pengambilan sampel urine dilakukan sebelum pemberian antimikroba atau 48 – 72 jam setelah pemberian antimikroba terakhir. Sampel urine yang diperiksa sebaiknya urine pagi pertama atau urine di ambil setelah buang air kecil terakhir (Al Jamil, *et al.*, 2018).

Pemeriksaan urinalisis dapat menentukan adanya leukosituria dan hematuria pada kasus pembesaran prostat jinak. Apabila ditemukan hematuria, maka perlu dicari penyebabnya. Hematuria merupakan salah satu komplikasi dari pembesaran prostat jinak yang biasanya disebabkan oleh keadaan hipervaskular dari pembesaran prostat yang menyebabkan permukaan pembuluh darah prostat menjadi rapuh dan mudah terganggu oleh aktivitas fisik (contoh : trauma interna). Hambatan pada aliran urine pada pembesaran prostat jinak dapat menyebabkan kondisi infeksi saluran kemih dan dapat ditemukan leukosituria, bakteriuria serta perubahan pH urine. Bila dicurigai terdapat infeksi saluran kemih maka perlu dilanjutkan dengan pemeriksaan kultur urine (Tjahodjati *et al*, 2017). Kerusakan pada ginjal juga merupakan komplikasi dari pembesaran prostat jinak dan dapat ditemukan proteinuria serta gambaran silinder pada sedimen urine. *Tamm Horsfall Protein* (THP) merupakan mukoprotein yang disintesis oleh tubulus ginjal, mengandung bahan protein (eksudasi darah, produk degenerasi sel epitel, agregasi protein serum) yang melewati lumen tubulus sehingga memberikan gambaran silinder granular pada pemeriksaan

sedimen urine dan menunjukkan adanya gangguan pada tubulus ginjal (Al Jamil, *et al.*, 2018).

2. Pemeriksaan fungsi ginjal

Pemeriksaan fungsi ginjal dapat berupa pemeriksaan ureum dan kreatinin dengan serum pasien. Kadar ureum dan kreatinin serum mencerminkan keseimbangan antara produksi dan ekskresi melalui urine. Pengukuran ureum serum dapat dipergunakan untuk mengevaluasi fungsi ginjal, status hidrasi, menilai keseimbangan nitrogen, menilai progresivitas penyakit ginjal. Kadar kreatinin serum lebih mencerminkan kerusakan ginjal (glomerulus) dibandingkan ureum darah. Kreatinin merupakan hasil akhir metabolisme kreatin yang difiltrasi glomerulus ginjal. Peningkatan kadar kreatinin menunjukkan indikasi penyakit ginjal atau kerusakan nefron > 50%. Metode pemeriksaan kreatinin dapat berupa enzimatis yang didasarkan pada determinasi sakrosine setelah perubahan kreatinin dengan bantuan enzim kreatininase, kreatinase dan oksidase sarcosine. Metode Jaffe mereaksikan kreatinin dalam serum dengan asam pikrat dalam suasana basa sehingga menghasilkan kompleks pikrat-kreatinin yang berwarna orange. Kompleks pikrat- kreatinin ini kemudian dianalisis dengan cara spektrofotometri pada panjang gelombang

485 nm Kreatinin klirens menunjukkan volume darah (ml) yang dibersihkan dari kreatinin per menit. Menurut Cockroft-Gault, kreatinin klirens dapat dihitung dengan menghitung umur, berat badan, jenis kelamin dan kreatinin serum, dengan persamaan rumus sebagai berikut (Gambar 9) (Al Jamil, *et al.*, 2018) :

$$Kreatinin\ klirens\ (pria) = \frac{(140 - umur) \times BB}{72 \times kreatinin\ serum\ (\frac{mg}{dL})}$$

$$Kreatinin\ klirens\ (wanita) = \frac{(140 - umur) \times BB}{72 \times kreatinin\ serum\ (\frac{mg}{dL})} \times 0,85$$

Gambar 10. Rumus Cockroft-Gault
(Al Jamil, *et al.*, 2018)

Pembesaran prostat jinak dapat menyebabkan obstruksi infravesika dan gangguan pada saluran kemih bagian atas. Gagal ginjal akibat pembesaran prostat jinak terjadi sebanyak 0,3-30% dengan rata-rata 13,6%. Pemeriksaan fungsi ginjal juga bermanfaat sebagai panduan perlu tidaknya dilakukan pemeriksaan radiologi pada saluran kemih bagian atas. Nilai rujukan ureum 10-50 mg/dL dan kreatinin < 1,3 mg/dL untuk pria, < 1,1 mg/dL untuk wanita (Gravas S, *et al.*, 2014).

3. Pemeriksaan *Prostate Specific Antigen* (PSA)

Prostate specific antigen adalah protease serin yang diregulasi androgen dan disintesis oleh sel epitel prostat dan bersifat organ spesifik tetapi bukan kanker spesifik. *Prostate specific antigen* merupakan protein mayor yang terdapat dalam semen yang berfungsi untuk memecah semenogelin (bekuan semen) saat semen dilepaskan ke saluran reproduksi wanita. Protein ini disekresikan ke dalam duktus prostat dalam bentuk inaktif yakni 244-asam amino proenzim (proPSA) yang kemudian akan dipecah menjadi bentuk aktif asam amino *N*-terminals (PSA). Pada saat disirkulasi PSA akan berikatan dengan *protease inhibitors*, seperti *alpha1-antichymothyrsin*, kemudian akan teraktivasi menjadi PSA yang bebas melalui proses proteolisis (Sherwood L, 2018).

Serum PSA digunakan untuk memprediksi perjalanan penyakit dari pembesaran kelenjar prostat, dalam hal ini apabila kadar PSA meningkat terdapat beberapa kemungkinan, antara lain : pertumbuhan volume prostat lebih cepat, keluhan akibat pembesaran prostat jinak / laju pancaran urine berkurang dan lebih mudah terjadi retensi urine akut. Pertumbuhan volume kelenjar prostat dapat diprediksikan berdasarkan kadar PSA. Semakin tinggi

kadar PSA semakin cepat laju pertumbuhan prostat. Laju pertumbuhan volume prostat rata-rata setiap tahun pada laki-laki berusia 60 tahun tanpa kanker prostat meningkat, dengan kadar PSA meningkat 3,2% setiap tahun atau 0,04 ng/mL per tahun. Pada kadar PSA 1,4-3,2 ng/mL diperkirakan volume prostat meningkat per 2,1 mL/tahun dan kadar PSA 3,3-9,9 ng/mL dengan peningkatan volume prostat per 3,3 mL/tahun. Apabila kadar PSA > 4 ng/mL, dapat dipertimbangkan untuk dilakukan biopsi prostat (Tjahodjati *et al*, 2017 ; Rosita dan Occifa, 2019). Efektivitas *cut off point* PSA yang membedakan pasien PPJ dan kanker prostat berdasarkan studi Gunadi *et al* (2021) pada nilai 18,62 ng/mL.

Prinsip tes PSA merupakan kombinasi metode *immunoassay sandwich* enzimatis dengan deteksi akhir fluoresens (ELFA). Tes serologi dengan serum PSA digunakan untuk membedakan pembesaran prostat jinak dengan kanker prostat, namun penanda ini memiliki spesifitas yang rendah sehingga tidak spesifik untuk kanker prostat maupun PPJ (Lee dan Kuo, 2017). Studi Wang *et al* (2015) menunjukkan bahwa penanda PSA memiliki sensitivitas 86,2 – 91,4% dan spesifisitas 46,7% - 58,3% untuk mendeteksi kanker prostat. Nilai normal serum PSA

ialah $< 2,5$ ng/mL atau $< 2,5$ μ g/L (Fischbach dan Dunning III, 2015). Studi Yunusa B, *et al* (2018) menunjukkan *cut off point* PSA normal pada 93 pasien Nigeria dengan LUTS ialah 0-4 ng/mL dengan sensitivitas 91,4% dan spesifisitas 22,4%.

Keterbatasan tes PSA total ialah tidak spesifik meningkat pada kanker prostat saja, tetapi meningkat pula pada kondisi non-malignansi seperti prostatitis, pembesaran prostat jinak atau PPJ dan setelah tindakan medis (Siddiqui I., *et al*, 2015). Kadar PSA total di dalam serum dapat mengalami peningkatan pada inflamasi, setelah biopsi atau *transurethral resection of the prostate* (TURP), retensi urine akut katerisasi, keganasan prostat, dan usia yang lebih tua (Tjahodjati *et al*, 2017). Peningkatan PSA terjadi dalam 10 menit setelah prosedur medis seperti biopsi dan TURP, meningkat dalam 60 menit setelah tindakan DRE dan TRUS. Tes PSA total sebagai marker yang membedakan kanker prostat dengan PPJ memiliki spesifisitas yang rendah, terutama bila kadar PSA dalam zona abu-abu (*grey zone*) (4-10 ng/mL). Kadar total PSA sebagai penanda antara kanker dan penyakit prostat non keganasan dengan *cutoff* konvensional yakni 4 ng/mL, memiliki *positive rate* 77% karena peningkatan konsentrasi

PSA serum juga dapat ditemukan pada PPJ dan penyakit inflamasi prostat seperti prostatitis dan hanya sekitar 30% pasien dengan kadar serum PSA 4 – 10 ng/mL memiliki kanker prostat pada biopsi. Marker serum dengan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik diperlukan untuk dapat membedakan kanker prostat dengan penyakit prostat non-malignansi (Siddiqui I., *et al*, 2015).

4. Free PSA

Tes *free* PSA digunakan untuk membedakan pasien dengan pembesaran prostat jinak dengan kanker prostat pada kondisi konsentrasi PSA total dibawah 4 ng/mL (Siddiqui I., *et al*, 2015). Pada tes *free* PSA didapatkan hubungan yang signifikan antara PPJ dan kanker prostat ($p = 0,001$), yakni semakin tinggi *free* PSA maka kemungkinan terjadinya kanker prostat semakin besar. Hal ini bertentangan dengan rasio PSA. Rasio PSA tidak ditemukan hubungan dengan PPJ dan kanker prostat ($p = 0,414$). Rasio ini ditentukan oleh pembagian jumlah PSA yang beredar bebas didalam aliran darah (*free* PSA) dengan jumlah PSA yang terikat pada protein-protein didalam aliran darah. Semakin kecil rasio PSA kecenderungan terjadinya kanker prostat semakin besar seiring dengan bertambahnya usia. Tes *free* PSA sebagai pemeriksaan tunggal saja tidak efektif dalam manajemen pasien dengan pembesaran prostat jinak, sehingga

diperlukan tes rasio *free* PSA berbanding PSA total (Mailana W, *et al.*, 2015).

Tes rasio *free* PSA berbanding dengan PSA total pasien (f/t PSA) dapat digunakan pada pula pasien laki-laki dengan risiko tinggi kanker prostat dengan hasil PSA total 4-10 ng/mL tetapi hasil DRE negatif. Pasien yang terdeteksi kanker prostat melalui biopsi sekitar 56% dengan hasil rasio f/t PSA < 0,10, tetapi hanya sekitar 8% pada f/t PSA > 0,25. Semakin kecil rasio f/t PSA maka semakin kecil kemungkinan pasien menderita kanker prostat. Hasil tersebut menunjukkan bahwa f/t PSA berperan untuk mendeteksi awal pada kadar PSA total serum 4-10 ng/mL kanker prostat. Pada kondisi kadar PSA total serum > 10 ng/mL tidak memiliki manfaat secara klinis untuk mendeteksi kanker prostat maupun sebagai alat monitoring penyakit kanker prostat (Siddiqui I., *et al.*, 2015).

5. Uroflowmetry

Uroflowmetry adalah pemeriksaan pancaran urine selama proses berkemih. Pemeriksaan non-invasif ini ditujukan untuk mendeteksi gejala obstruksi saluran kemih bagian bawah. Berdasarkan pemeriksaan dapat diperoleh informasi mengenai volume berkemih, laju pancaran maksimum (Q_{max}), laju pancaran rata-rata (Q_{ave}), waktu yang dibutuhkan untuk mencapai laju pancaran maksimum dan lama pancaran.

Pemeriksaan ini digunakan untuk mengevaluasi gejala obstruksi infravesika, sebelum dan sesudah terapi (Gravas S, *et al.*, 2014).

Hasil *uroflowmetry* tidak spesifik menunjukkan penyebab terjadinya kelainan pancaran urine. Pancaran urine yang lemah dapat disebabkan obstruksi saluran kemih bagian bawah atau kelemahan otot detrusor. Pemeriksaan *uroflowmetry* bermakna jika volume urine > 150 mL (Gravas S, *et al.*, 2014).

6. Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan radiologi saluran kemih bagian atas hanya dikerjakan apabila terdapat hematuria, infeksi saluran kemih, insufisiensi renal, residu urine yang banyak, riwayat urolitiasis, dan riwayat pernah menjalani pembedahan pada saluran urogenitalia. Pemeriksaan USG direkomendasikan sebagai pemeriksaan awal pada keadaan-keadaan tersebut. Pemeriksaan radiologi prostat merupakan pemeriksaan rutin yang bertujuan untuk menilai bentuk dan volume prostat, dengan menggunakan ultrasonografi transabdominal (TAUS) atau ultrasonografi transrektal (TRUS). Pengukuran besar prostat penting dalam menentukan pilihan terapi invasif, seperti operasi terbuka, teknik enukleasi, TURP, *transurethral incision of the prostate* (TUIP), atau terapi minimal invasif lainnya. Pemeriksaan radiologi juga penting dilakukan sebelum

pengobatan dengan *5 α -reductase inhibitor* (Kiliç M *et al.*, 2014 ; Gravas S *et al.*, 2014).

9. Penatalaksanaan

Tujuan terapi pada pasien pembesaran prostat jinak adalah memperbaiki keluhan miksi, meningkatkan kualitas hidup, mengurangi obstruksi intravesika, mencegah komplikasi gagal ginjal, mengurangi volume residu urine setelah miksi dan mengurangi progresivitas penyakit. Hal ini dapat dicapai dengan cara medikamentosa (non invasif) maupun pembedahan (invasif) (Purnomo dan Basuki B, 2015). Tabel 1 menunjukkan ringkasan penatalaksanaan pasien dengan pembesaran prostat jinak.

Tabel 1. Penatalaksanaan Pembesaran Prostat Jinak

<i>Watchfull waiting</i>
Terapi Medis
Alpha-Blockers
<ul style="list-style-type: none"> • Alfuzosin • Doxazosin • Tamsulosin • Terazosin
5- Alpha-reductase inhibitors (5-ARIs)
<ul style="list-style-type: none"> • Dutasteride • Finasteride
Minimally Invasive Therapies
<ul style="list-style-type: none"> • Transurethral needle ablation (TUNA) • Transurethral microwave thermotherapy (TUMT)

Surgical Therapies

- Open prostatectomy
 - Transurethral holmium laser ablation of the prostate (HoLAP)
 - Transurethral holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP)
 - Holmium laser resection of the prostate (HoLRP)
 - Photoselective vaporization of the prostate (PVP)
 - Transurethral incision of the prostate (TUIP)
 - Transurethral vaporization of the prostate (TUVP)
 - Transurethral resection of the prostate (TURP)
-

Terapi konservatif pada PPJ dapat berupa *watchful waiting* yaitu pasien tidak mendapatkan terapi apapun tetapi perkembangan penyakitnya tetap diawasi oleh dokter. Pilihan tanpa terapi ini ditujukan untuk pasien PPJ dengan skor IPSS dibawah 7, yaitu keluhan ringan yang tidak mengganggu aktivitas sehari-hari. Pada *watchful waiting* ini, pasien diberi penjelasan mengenai segala sesuatu hal yang mungkin dapat memperburuk keluhannya, sebagai berikut (Gravas S, *et al.*, 2014) :

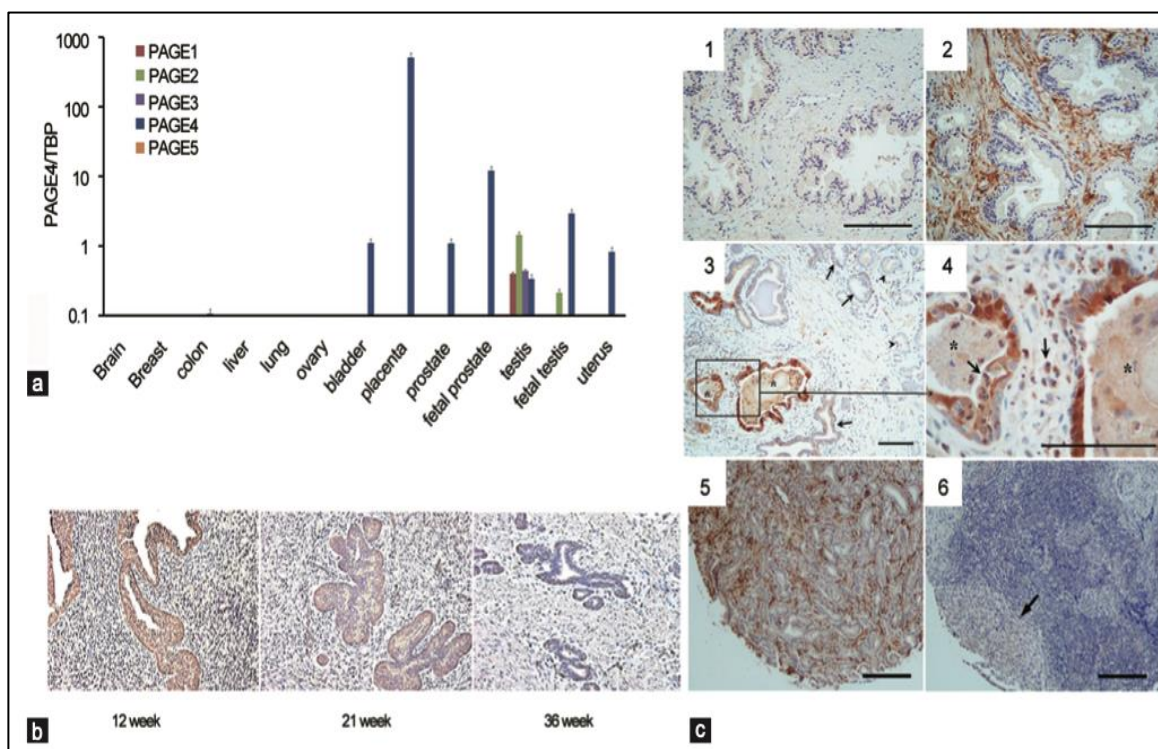
1. Jangan banyak minum dan mengonsumsi kopi atau alkohol setelah makan malam,
2. Kurangi konsumsi makanan atau minuman yang menyebabkan iritasi pada kandung kemih (kopi atau cokelat),
3. Batasi penggunaan obat-obat influenza yang mengandung fenilpropanolamin,
4. Jangan menahan kencing terlalu lama.
5. Penanganan konstipasi

Pasien diminta untuk datang kontrol berkala (3-6 bulan) untuk menilai perubahan keluhan yang dirasakan, IPSS, *uroflowmetry*, maupun volume residu urine. Jika keluhan berkemih bertambah buruk, perlu dipikirkan untuk memilih terapi yang lain (Gravas S, *et al.*, 2014).

B. Prostate-Associated Gene 4 (PAGE4)

1. Definisi

Prostate-Associated Gene 4 atau (PAGE4) merupakan salah satu gen yang secara signifikan diregulasi dalam kelenjar prostat. Gen PAGE4 merupakan bagian dari keluarga GAGE (G Antigen). Gen GAGE diekspresikan oleh beberapa jaringan tumor, fetus dan reproduktif. Gen ini secara kuat diekspresikan dalam pembesaran prostat dan kanker prostat. Semua gen PAGE di ekspresikan di testis manusia dewasa, namun hanya PAGE4 yang diekspresikan di prostat. Gambar 11 menunjukkan ekspresi PAGE4 pada prostat laki-laki dewasa. Ekspresi PAGE4 dapat ditemukan terutama pada fetus dan organ reproduksi seperti plasenta dan uterus. Proses ekspresi gen PAGE4 untuk memodulasi jaringan prostat melalui proses transkripsi dan translasi kemudian mensintesis senyawa produk gen yakni protein PAGE4. Protein yang dikodekan oleh gen PAGE4 sama dengan GAGE/ PAGE Family yang termasuk *Cancer-Testis-Antigen* (CTA) dan terletak di kromosom X. Terdapat 5 anggota (PAGE1-5) yang sekuensnya homolog. Protein PAGE4 di regulasi oleh sel epitel dan sel stroma hingga usia kehamilan 21 minggu selanjutnya hampir tidak terdeteksi sejak usia kehamilan 36 minggu hingga dewasa normal (Kulkarni P *et al*, 2016; Li Y, *et al.*, 2022).



Gambar 11. Ekspresi PAGE pada kadar mRNA dan protein. (a) Ekspresi mRNA PAGE1-5 pada berbagai jaringan manusia normal (sehat). (b) Analisis imunohitokimia pada usia gestasional 12,21,36 minggu (c) Analisis imunohistokimia PAGE4 pada kanker prostat : (1) Negatif pada prostat normal, (2) Hasil pewarnaan pada jaringan stromal BPH, (3) Moderate staining pada sel kanker (ditunjukkan panah), (4) Pembesaran lapang pandang jaringan nomor 3, (5) Ekspresi PAGE4 pada organ kanker prostat, (6) Ekspresi PAGE4 tidak terdeteksi pada kanker prostat metastatis (Kulkarni P, *et al*, 2016)

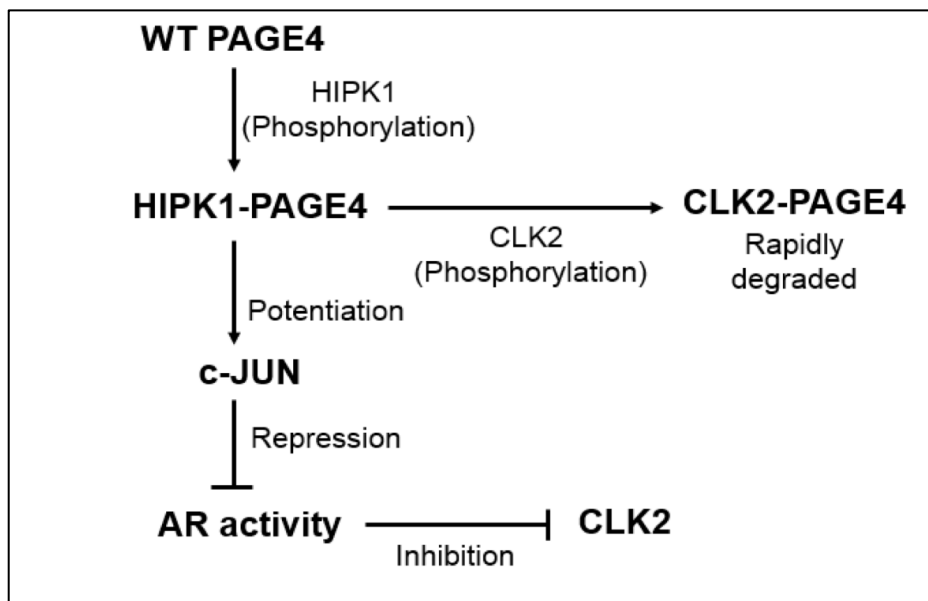
2. Peranan PAGE4 pada pembesaran prostat jinak

a. Peran PAGE4 sebagai proto-onkogen

Protein PAGE 4 diekspresikan kembali dalam jaringan prostat manusia yang patologis, terutama pada pembesaran prostat jinak atau *benign prostate hyperplasia* (BPH) (Li Y, *et al.*, 2022). Protein PAGE4 diekspresikan secara meningkat di sel epitelial pada *Proliferative Inflammatory Atrophy* (PIA) dan *Prostatic Intraepithelial Neoplasia Lesions* (PIN), yang keduanya dicurigai sebagai prekursor kanker prostat, namun pada kondisi kanker prostat telah bermetastatis protein PAGE4 tidak

terdeteksi. Data ini menunjukkan bahwa PAGE4 menjadi proto-onkoprotein yang penting pada awal perkembangan prostat secara patologis, tetapi pada metastatis kanker prostat protein PAGE4 tidak terdeteksi (Salgia R, *et al.*, 2018). Perbedaan patofisiologi kanker prostat dengan pembesaran prostat jinak ialah terdapat mutasi gen yang menyebabkan proliferasi sel prostat tidak terkontrol (Abdeta D., 2017)

Protein PAGE4 akan terfosforilasi oleh *Homeodomain-Interacting Protein Kinase 1* (HIPK1). Kompleks HIPK1-PAGE4 merupakan potensiator kuat terhadap onkoprotein C-Jun. Onkoprotein C-Jun akan membentuk kompleks dengan berikatan pada *Activator Protein-1* (AP-1). Onkoprotein C-Jun menjadi faktor transkripsi untuk mengontrol pertumbuhan sel, apoptosis dan respon terhadap stress oksidatif, sehingga berperan penting untuk perkembangan prostat yang patologis. Aktivitas *androgen receptor* (AR) ditekan (*repression*) oleh jalur respon stress *HIPK1-PAGE4-CJun*. Protein PAGE4 saat terjadi stress oksidatif akan terfosforilasi dengan *CDC-Like Kinase 2* (CLK2) dan membentuk kompleks CLK2-PAGE4. Kadar CLK2 dapat diinhibisi oleh aktivitas AR, sehingga peningkatan fosforilasi HIPK1-PAGE4 akan berpengaruh pula pada peningkatan fosforilasi CLK2-PAGE4 (Gambar 11) (Kulkarni P *et al.*, 2016; Salgia R, *et al.*, 2018).



Gambar 12. Regulasi Protein PAGE4
(Salgia R, *et al.*, 2018)

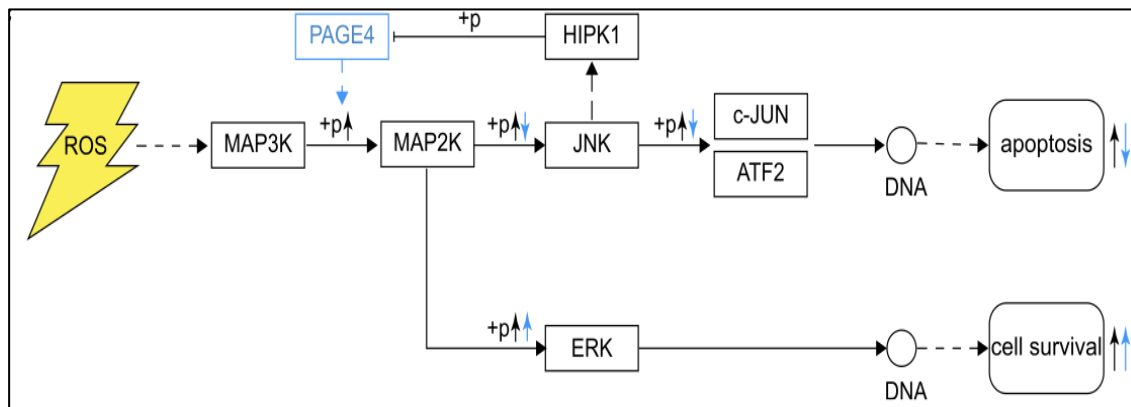
b. Peran PAGE4 sebagai protein respon stress

Overekspresi protein PAGE4 terdapat pada pembesaran prostat jinak simptomatik, yang secara dominan diekspresikan pada sel otot polos dan sel stromal. Protein PAGE4 berperan penting baik penyakit pembesaran prostat jinak maupun ganas, karena efeknya memodulasi stres inflamasi. Protein PAGE4 terletak di mitokondria yang merupakan lokasi utama stress oksidatif, sehingga dalam kondisi stres dan inflamasi akan terjadi peningkatan pelepasan protein PAGE4. Protein PAGE4 juga terletak di sitoplasma dan nukleus (Salgia R, *et al.*, 2018; Li Y, *et al.*, 2022).

Saat terjadi inflamasi, protein PAGE4 berperan penting untuk menekan produksi *reactive oxygen species* (ROS),

melindungi DNA dari kerusakan, memperpanjang kelangsungan hidup sel (Lv C, *et al.*, 2019). Terdapat korelasi negatif antara ekspresi PAGE dengan kadar ROS, hal ini menunjukkan bahwa pada saat terjadi kerusakan sel dan apoptosis, efek protektif PAGE4 tidak berfungsi atau menghilang sehingga terjadi peningkatan aktivitas ROS dan hidrogen peroksida (generasi ROS). Protein PAGE4 terletak secara dominan di sitoplasma sel pada sampel jaringan prostat, namun saat jaringan dikultur tanpa suplemen glukosa, protein PAGE4 terdeteksi pada fraksi mitokondria. Hasil tersebut mengarahkan bahwa saat terjadi penurunan kadar glukosa terjadi respon stress sel di mitokondria dan protein PAGE4 akan bertranslokasi ke mitokondria (Kulkarni P *et al.*, 2016). Saat stress oksidatif, PAGE4 meregulasi jalur aktivasi *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang dapat mengontrol proliferasi, ekspresi gen, diferensiasi, mitosis, kelangsungan hidup sel dan apoptosis (Lv C, *et al.*, 2019). Aktivasi jalur MAPK saat stress oksidatif akan meningkatkan fosforilasi *mitogen-activated protein kinase 4* (MAP2K4), c-Jun N-terminal kinase (JNK), c-Jun tetapi menurunkan fosforilasi *activating-transcription factor 2* (ATF2). Overekspresi PAGE4 juga mempengaruhi aktivasi *extracellular signal-regulated kinase 1/2* (ERK1/2) yang mendukung kelangsungan hidup sel saat stress oksidatif. Pada akhirnya protein PAGE4 dapat

menghambat apoptosis dan menjaga kelangsungan hidup sel (Gambar 13).



Gambar 13. Perubahan jalur MAPK saat stress oksidatif dan overekspresi PAGE4. MAP3K : *Mitogen Activated Protein 3 Kinase*; MAP2K : *Mitogen Activated Protein 2 Kinase*; JNK : *c-Jun N-Terminal Kinase*; ATF2 : *Activating Transcription Factor 2*; ERK : *Extracellular signal Regulated Kinase*; HIPK1 : *Homeodomain Interacting Protein Kinase 1* (Lv C, et al., 2019).

Stres oksidatif berhubungan dengan perkembangan pembesaran prostat jinak, progresivitas dan respon terhadap terapi. Stres oksidatif didefinisikan sebagai ketidakseimbangan antara produksi dan pembersihan ROS. Proses stress oksidatif dapat menyebabkan kerusakan DNA, defek perbaikan DNA, instabilitas genomik hingga mutasi gen yang menyebabkan transformasi dan peningkatan proliferasi sel (Li Y, et al., 2022).

Patogenesis pembesaran prostat jinak didasari adanya proses inflamasi. Lingkungan yang dapat mencetuskan kondisi inflamasi seperti resistensi insulin, hiperinsulinemia sekunder dan sindrom metabolik. Pasien pembesaran prostat jinak dengan inflamasi kronik memiliki volume prostat yang lebih besar dan

menjadi predisposisi kejadian retensi urine akut, sehingga memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan pasien tanpa inflamasi. Pada jaringan prostat yang membesar, terdapat infiltrasi mediator inflamasi seperti sel T dan makrofag. Sitokin berperan penting dalam menginisiasi dan progresi pembesaran prostat jinak. Sitokin proinflamasi yang berpotensi terhadap kejadian pembesaran prostat jinak antara lain IL-8 yang terdapat di plasma seminal, protein monosit kemotaktik 1 dalam sekresi prostat dan biomarker urine CCR7, CTLA4, ICOS, dan CD40LG. Masing-masing biomarker urine ini menunjukkan aktivitas yang meningkat pada level mRNA pasien dengan inflamasi kronik di prostat (Burgos J, 2015).

Pemeriksaan serum metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) menggunakan antibodi monoklonal dapat mendeteksi kadar rendah PAGE4 (ng/mL). Studi klinis menunjukkan bahwa PAGE4 dapat menjadi marker prognostik yang baik pada kanker prostat. Semakin tinggi kadar PAGE4 semakin baik prognosis pada kanker prostat. Pada kasus pembesaran prostat jinak dapat menjadi marker skrining yang membedakan antara pasien PPJ simtomatik dan asimtomatik (sensitivitas 90% dan spesifisitas 77%) (Lee dan Kuo, 2017; Salgia R, *et al.*, 2018).

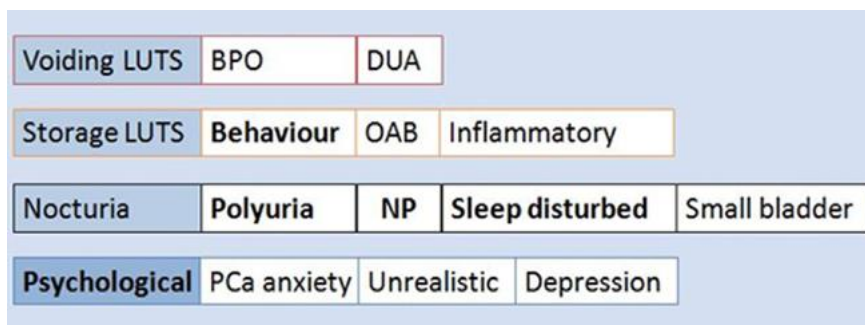
C. Lower Urinary Tract Symptoms

Lower urinary tract symptoms (LUTS) merupakan gejala saluran kemih bawah yang dapat terjadi oleh berbagai kondisi, antara lain *benign prostatic obstruction* (BPO) dan atau *overactive bladder* (OAB) yang pada umumnya terjadi pada laki-laki. Penyebab LUTS pada laki-laki diringkas dalam Tabel 2 (Abdelmoteleb H, *et al*, 2016).

Tabel 2. Penyebab Lower Urinary Tract Symptoms pada Laki-laki

Obstruksi	<i>Benign Prostatic Obstruction</i> Benda asing Striktur uretra
Infeksi	Infeksi saluran kemih Prostatitis
<i>Neurogenic dysfunction</i> <i>Primary Bladder Pathology</i>	<i>bladder</i> <i>Overactive bladder</i> <i>Detrusor underactivity</i>
Malignansi	Tumor Kandung Kemih Kanker prostat
Diuretik	Diabetes Poliuria nokturnal
Ekstra-vesika	Batu distal ureter

Istilah LUTS berasal dari beberapa kondisi patologis yang ditimbulkan akibat adanya gangguan berkemih pada individu. *Lower urinary tract symptoms* tidak hanya menyebabkan gangguan berkemih namun juga mempengaruhi kualitas hidup seseorang karena keluhan tersebut dapat mempengaruhi aktivitas sehari-hari (Gambar 14) (Abdelmoteleb H, *et al*, 2016).



Gambar 14. Mekanisme yang mendasari LUTS pada individu laki-laki. (BPO : *Benign Prostatic Obstruction*), DUA : *Detrusor Underactivity*, OAB : *Overactive Bladder*, NP : *Nocturnal Polyuria*, PCa : *Prostate Cancer*) (H. Abdelmoteleb *et al*, 2016).

Lower urinary tract symptoms terbagi dalam dua kelompok gejala, yakni gejala obstruksi (*voiding symptoms*) dan gejala iritatif (*storage symptoms*). Gejala obstruktif disebabkan karena penyempitan uretra yang ditekan oleh prostat yang membesar, sedangkan gejala iritatif disebabkan pengosongan kandung kemih yang tidak sempurna sehingga otot detrusor di vesika urinaria sering berkontraksi meskipun belum terisi penuh. Tabel 3 menunjukkan ringkasan kelompok LUTS (Dipiro *et al*, 2015).

Tabel 3. Kelompok *Lower Urinary Tract Symptoms*

Gejala Obstruksi (<i>voiding symptoms</i>)	Gejala Iritatif (<i>storage symptoms</i>)
Retensi urin	Poliuria
Sulit memulai miksi (<i>hesitancy</i>)	Nokturia
Pancaran miksi lemah (<i>weak stream</i>)	Disuria
Miksi terputus-putus (<i>intermittency</i>)	Hematuria
Merasa belum selesai berkemih (<i>sense of residual urine</i>)	Urgensi (sulit menahan miksi)
Rasa ingin berkemih kembali setelah selesai berkemih (<i>double voiding</i>)	
Urine menetes pada akhir berkemih (<i>terminal dribbling</i>)	

Pemeriksaan pasien dengan LUTS dimulai dengan anamnesis mencari riwayat penyakit dan penggunaan obat-obatan serta riwayat operasi. Identifikasi tersebut diperlukan untuk mencari penyebab dan penyakit komorbid yang berhubungan dengan keluhan pasien. Panduan *European Association of Urology* (EAU) merekomendasikan kuesioner skoring untuk evaluasi keparahan LUTS. Kuesioner yang luas digunakan saat ini ialah *International Prostate Symptom Score* (IPSS) dan *International Consultation on Incontinence Questionnaire for Male LUTS* (ICIQ-MLUTS). Kuesioner IPSS spesifik untuk LUTS dan memiliki satu pertanyaan mengenai kualitas hidup sehingga lebih mudah digunakan klinisi dan bermanfaat untuk monitoring keberhasilan terapi. Terapi pada LUTS bertujuan untuk memperbaiki keluhan dengan mengidentifikasi penyebab LUTS, memperbaiki kualitas hidup pasien, dan mencegah komplikasi (Abdelmoteleb H, *et al*, 2016).

D. Hubungan PAGE4, LUTS dan Pembesaran Prostat Jinak

Prostate-Associated Gene 4 adalah *prostate-specific Cancer/Testis Antigen* (CTA) yang diregulasi dalam jaringan prostat fetus manusia tetapi tidak terdapat pada kelenjar prostat normal. *Prostate-Associated Gene 4* berfungsi sebagai protein *stress-response* untuk menekan *reactive oxygen species* (ROS) dan mencegah kerusakan DNA, sehingga dapat menekan apoptosis dan memperpanjang kelangsungan hidup sel (Kulkarni P, *et al.*, 2016). Terdapat korelasi negatif antara ekspresi PAGE dengan kadar ROS, hal ini menunjukkan bahwa pada saat terjadi kerusakan sel dan apoptosis, efek protektif PAGE4 tidak berfungsi atau menghilang sehingga terjadi peningkatan aktivitas ROS dan hidrogen peroksida (generasi ROS) (Kulkarni P *et al*, 2016).

Overekspresi protein PAGE4 terdapat pada pembesaran prostat jinak simtomatik, yang secara dominan diekspresikan pada sel otot polos dan sel stromal. Overekspresi PAGE4 akan semakin menekan apoptosis dan meningkatkan proliferasi sel jaringan prostat sehingga PAGE4 berperan penting pada perubahan struktur prostat. Perubahan struktur prostat berupa perubahan volume dan hiperplasia (berdasarkan gambaran histologi prostat). Peningkatan volume prostat menyebabkan obstruksi infravesika dan respons dari otot detrusor vesika urinaria yang menimbulkan gejala LUTS (Salgia R, *et al.*, 2018; Lokeshwar *et al*, 2019).

Penelitian Cannon WG, *et al* (2007), meneliti kadar JM27 (nama lain dari PAGE4) pada pasien PPJ berdasarkan derajat gejala LUTS. Kadar

serum PAGE4 sebesar 16,55 ng/mL dapat membedakan pasien PPJ simtomatik dengan populasi asimtomatik dengan sensitivitas 90% dan spesifisitas 77%. Derajat LUTS pada pasien diukur dengan menggunakan skoring *American Urological Association* (AUA). Kadar PAGE4 serum ditemukan lebih rendah pada pasien BPH simtomatik dibandingkan pasien BPH asimtomatik. Hal ini disebabkan pada pasien simtomatik dengan derajat LUTS yang lebih berat, PAGE4 lebih banyak berikatan di jaringan sehingga protein PAGE4 yang terdeteksi di serum lebih sedikit (Cannon WG *et al*, 2007; Lee and Kuo, 2017).