

KARYA AKHIR

HUBUNGAN ANTARA DERAJAT INFLAMASI PROSTAT DENGAN VOLUME PROSTAT DAN NILAI KADAR PROSTAT SPESIFIK ANTIGEN PADA PEMBESARAN PROSTAT JINAK

*The Association of Prostatic Inflammation Grade with Prostat Volume and
Prostate Specific Antigen (PSA) Value in Benign Prostate Hyperplasia (BPH)*

ADRIANDY SALEH

C 104 215 117



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA DERAJAT INFLAMASI PROSTAT DENGAN
VOLUME PROSTAT DAN NILAI KADAR PROSTAT SPESIFIK
ANTIGEN PADA PEMBESARAN PROSTAT JINAK**

*The Association of Prostatic Inflammation Grade with Prostat Volume and
Prostate Specific Antigen (PSA) Value in Benign Prostate Hyperplasia (BPH)*

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis – 1

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan Diajukan Oleh

**ADRIANDY SALEH
C 104 215 117**

Kepada

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

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA DERAJAT INFLAMASI PROSTAT DENGAN
VOLUME PROSTAT DAN NILAI KADAR PROSTAT SPESIFIK ANTIGEN
PADA PEMBESARAN PROSTAT JINAK**

Disusun dan diajukan oleh :

ADRIANDY SALEH
Nomor Pokok : C104215117

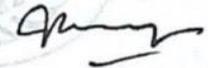
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir
Pada tanggal 30 April 2020

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

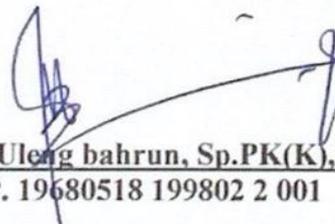
Menyetujui :

Komisi Penasihat

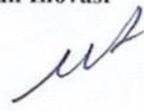

Dr. dr. Syakri Svahrir, Sp.U
Pembimbing Utama


Dr. dr. Arifin Seweng, MPH
Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas


dr. Uleg bahrn, Sp.PK(K),Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

An. Dekan, Fakultas Kedokteran
Wakil Dekan Bid. Akademik,
Riset dan Inovasi


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



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Adriandy Saleh
Nomor Mahasiswa : C104215117
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, 30 April 2020
Yang Menyatakan,



Adriandy Saleh

KATA PENGANTAR

Puji sukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas berkah, rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul **“HUBUNGAN ANTARA DERAJAT INFLAMASI PROSTAT DENGAN VOLUME PROSTAT DAN NILAI KADAR PROSTAT SPESIFIK ANTIGEN PADA PEMBESARAN PROSTAT JINAK”** 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 diberikan selama saya menjalani pendidikan di Departemen Ilmu Bedah FK-Unhas ini.

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Palubuhu, MA.**, selaku Rektor Universitas Hasanuddin; **dr. Ulang 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. 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. dr. Syakri Syahrir, Sp.U**, selaku sebagai pembimbing utama karya akhir ini, **dr. Upik Andriani Miskad,Ph.D, Sp.PA(K).**, selaku pembimbing pendamping, **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH.**, selaku pembimbing pendamping, **Alm. Prof. Dr. Achmad M. Palinrungi, SpB, Sp.U.**, **dr. M. Askar A. Palinrungi Sp.U.**, **dr. Khoirul Kholis, Sp.U.**, **Dr. dr. Syarif Bakri, Sp. U.**, dan **A. Esse.**, 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 Unhas dan RS jejaring di Makassar, 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 **Prof. Dr. Ir. Muhammad Saleh Pallu, M.Eng** ibunda **Dr. Hj. Bunga Dara Amin, M.Ed** dan istri saya **Ikerana Runtulalo, S.H., M.kn** yang sangat saya cintai dan hormati, yang dengan tulus dan ikhlas memberikan semangat dan dukungan moril, materil, membimbing, mendidik, dan senantiasa mendoakan saya,
7. Teman – teman terbaik PPDS Ilmu Bedah 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.

8. 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, 30 April 2020

ADRIANDY SALEH

ABSTRAK

ADRIANDY SALEH. HUBUNGAN ANTARA DERAJAT INFLAMASI PROSTAT DENGAN VOLUME PROSTAT DAN NILAI KADAR PROSTAT SPESIFIK ANTIGEN PADA PEMBESARAN PROSTAT JINAK (Pembimbing Dr. dr. Syakri Sahrir, Sp.U., dr. Upik A. Miskad, Ph.D, Sp.PA(K), Dr. dr. Arifin Seweng, MPH., dr. M. Askar A. Palinrungi Sp.U., and dr. Khoirul Kholis, Sp.U.,)

Inflamasi prostat banyak ditemukan pada pasien pembesaran prostat jinak. Pada pemeriksaan histopatologis, inflamasi kronik di prostat terlihat infiltrasi sel inflamasi kelenjar prostat. Penelitian bertujuan untuk mengetahui adanya hubungan antara derajat inflamasi prostat secara histologi dengan volume prostat dan nilai kadar prostat spesifik antigen (PSA) pada pembesaran prostat jinak. Didapatkan 50 sampel pasien pembesaran prostat jinak di RS. Wahidin Sudirohusodo dan jejaring, Indonesia sejak April sampai dengan September 2018. Kemudian dilakukan pengambilan data usia, volume prostat, nilai kadar PSA dan hasil hispatologi. Dilakukan uji statistik dengan Chi square. signifikan jika nilai ($P < 0,05$). Didapatkan 50 orang subyek penelitian dengan range umur antara 51-85 tahun dengan rata-rata usia $68,2 \pm 8,9$ tahun. volume prostat dengan nilai rata-rata $64,2 \pm 31,4 \text{ mm}^3$. Nilai kadar prostat spesifik antigen (PSA) dengan nilai rata-rata $21,0 \pm 30,2 \text{ ng/ml}$. Analisis hubungan umur dengan derajat inflamasi ($P=0,25$), hubungan volume prostat dengan derajat inflamasi ($P=0,46$) dan hubungan nilai kadar prostat spesifik antigen (PSA) ($P=0,74$). Diketahui dari 50 sampel subyek yang diperiksa didapatkan 100% sampel yang mengalami inflamasi. Dalam penelitian derajat inflamasi yang paling banyak adalah derajat inflamasi sedang yaitu 19 (38%) kasus. Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan signifikan antara derajat inflamasi dengan volume prostat dan nilai kadar spesifik antigen (PSA) nilai ($P > 0,05$). Tidak terdapat hubungan signifikan antara derajat inflamasi prostat dengan volume prostat dan nilai kadar prostat spesifik antigen. Berdasarkan pemeriksaan histopatologis, Inflamasi ditemukan pada seluruh subyek penelitian yaitu 50 pasien benign prostatic hyperplasia (BPH), dengan derajat inflamasi yang paling banyak adalah derajat inflamasi sedang.

Keywords: *Inflamasi, derajat inflamasi, beningn prostatic hyperplasia (BPH), prostat spesifik antigen (PSA)*

ABSTRACT

ADRIANDY SALEH. THE ASSOCIATION OF PROSTATE INFLAMMATION GRADE WITH PROSTATE VOLUME AND PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN VALUE IN BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA PATIENTS (supervised by **Dr. dr. Syakri Sahrir, Sp.U., dr. Upik A. Miskad, Ph.D, Sp.PA(K), Dr. dr. Arifin Seweng, MPH., dr. M. Askar A. Palinrungi Sp.U., and dr. Khoirul Kholis, Sp.U.,**)

Prostate inflammation is commonly found in patients with benign prostate hyperplasia. On the histopathological examination, infiltration of inflammatory cells of the prostate gland was visible in chronic inflammation of the prostate. This study aims to determine the association of the degree of prostate inflammation based on the histological examination with prostate volume and prostate specific antigen (PSA) levels in benign prostate hyperplasia (BPH) patients. 50 subjects with benign prostate enlargement were observed at Wahidin Sudirohusodo hospital and its affiliate hospitals in Indonesia from April to September 2018. The data of the patients including age, prostate volume, PSA level and histopathology were collected. Statistical test using Chi square were performed (considered significant if $P < 0.05$). Among 50 subjects, the age ranged from 51 to 85 years with an average of 68.2 ± 8.9 years, while the prostate volume average remained at $64.2 \pm 31.4 \text{ mm}^3$. The average of the prostate-specific antigen (PSA) grade was $21.0 \pm 30.2 \text{ ng/ml}$. The statistical analysis showed the association of age with the degree of inflammation ($P = 0.25$), the relationship of prostate volume of the degree of inflammation ($P = 0.46$) and the value of PSA ($P = 0.74$). Among 50 subjects examined, 100% were inflamed. The highest grade of inflammation was a moderate degree by 19 cases (38%). There is no significant relationship of the degree of inflammation with prostate volume and the value of PSA ($P > 0.05$). In addition, there is no significant association of the degree of prostate inflammation with prostate volume and the value PSA levels. On the histopathological examination, inflammation was found in all research subjects with BPH, in which the highest degree of inflammation was at the moderate level.

Keywords: inflammation, grade of inflammation, benign prostatic hyperplasia (BPH), prostate specific antigen (PSA)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL	xii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.5. Hipotesis Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Struktur Normal Prostat.....	6
2.2. Benign Prostate Hyperplasia (BPH)	10
2.3. Prostatitis.....	35
BAB III. KERANGKA PENELITIAN	38
3.1. Kerangka Teori.....	38
3.2. Kerangka Konsep	39

BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN.....	40
4.1. Desain Penelitian.....	40
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	40
4.3. Populasi Penelitian	40
4.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel	40
4.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	41
4.6. Izin Subyek Penelitian.....	42
4.7. Definisi Operasional	42
4.8. Cara Kerja.....	43
4.9. Cara Penelitian	43
4.10. Rencana Pengolahan dan Analisis Data.....	45
4.11. Alur Penelitian	46
BAB V. HASIL PENELITIAN.....	47
5.1. Hasil Analisis Penelitian.....	47
BAB VI. PEMBAHASAN.....	51
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN.....	56
DAFTAR PUSTAKA	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi Kelenjar Prostat	10
Gambar 2. Histologi Kelenjar Prostat	12
Gambar 3. Patogenesis Benign Prostat Hiperplasia	13
Gambar 4. International Prostate Symptom Score	20
Gambar 5. Makroskopik dan Mikroskopik Benign Prostat Hiperplasia	24
Gambar 6. Sistoskopi Benign Prostat Hiperplasia	26
Gambar 7. Sonografi Prostat Normal.....	26
Gambar 8. Sonografi Benign Prostat Hiperplasia	27
Gambar 9. Grading Histologi dan Aggresifitas Histologi.....	33
Gambar 10. Kurva ROC pada Kronik dan Akut Inflamasi Prostat.....	34

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Gambaran Klinis Lower Urinary Tract Syndrome	18
Tabel 2.	International Prostate Symptom Score	20
Table 3.	Pilihan Terapi pada Benign Hiperplasia Prostat.....	28
Table 4.	Penatalaksanaan Benign Prostat Hiperplasia	46
Table 5.	Karakteristik Subjek Penelitian	50
Table 6.	Karakteristik Hubungan antara Umur terhadap Derajat Inflamasi	51
Table 7.	Karakteristik Hubungan antara Volume Prostat terhadap Derajat Inflamasi (variabel kategorik)	52
Table 8.	Karakteristik Hubungan antara PSA terhadap Derajat Inflamasi (variabel kategorik)	53

**HASIL PENELITIAN
KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN ANTARA DERAJAT INFLAMASI PROSTAT DENGAN
VOLUME PROSTAT DAN NILAI KADAR PROSTAT SPESIFIK
ANTIGEN PADA PEMBESARAN PROSTAT JINAK**



Oleh :

dr. Adriandy Saleh

PEMBIMBING :

Dr. dr. Syakri Syahrir, Sp.U

dr. Upik Andriani Miskad, Ph.D, Sp. PA(K)

Dr. dr. Arifin Seweng, MPH

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS - 1

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Benign Prostate Hyperplasia (BPH) merupakan penyakit prostat yang terdiagnosa secara histopatologi. Insidensi penyakit ini meningkat sesuai dengan pertambahan usia, berkisar 50-75 % terjadi pada usia 50 tahun, 80% pada kelompok dengan usia diatas 70 tahun dan mencapai 90% pada kelompok usia 85 tahun. Secara garis besar insidensi penyakit ini berkisar 8,5 – 41 /1000 kasus pertahun (Egan, 2016). Pembesaran pada prostat disebabkan oleh berbagai faktor, salah satu hipotesa mengarah pada androgen reseptor dimana pada BPH terjadi peningkatan pada reseptor ini dan ekspresi dari dihidrotestosterone (DHT) (Roehborn, 2016) DHT merupakan hasil dari konversi dari hormon testosteron oleh enzim 5 α -reductase sehingga obat penghambat 5 α -reductase dapat menurunkan volume prostat dan menurunkan gejala Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) (Roehborn, 2016).

Aging dan hormone androgen berperan dalam perkembangan BPH namun pathogenesisnya masih belum jelas. Bukti menunjukkan adanya peranan penting inflamasi intra prostatik dan faktor inflamasi pada pathogenesis BPH dan dapat memperparah gejala klinis (He Yao et al., 2016) .

Penyebab inflamasi prostat (prostatitis) kronis masih belum jelas dan mungkin terjadi oleh karena adanya beberapa stimulus yang berperan secara bersamaan. beberapa sumber yang berbeda diduga menyebabkan inflamasi prostat yaitu infeksi bakteri (*Escherichia coli*), virus (*human papilloma virus*, *Human*

herpes simpleks virus dan *cytomegalovirus*), organisme yang menular secara seksual (*Neisseria gonorrhoea*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis* dan *Trichomonas vaginalis*), faktor makanan, hormon, respon autoimun dan refluks urine. Meskipun inflamasi prostat atau prostatitis prevalensinya tinggi, namun penyebab yang pasti belum jelas (Gandaglia et al., 2013) .

Prostate- Specific-Antigen (PSA) merupakan tumor marker yang digunakan sebagai deteksi dini dalam menentukan kanker prostat, tetapi peningkatan PSA tidak hanya terjadi pada kanker prostat tetapi juga meningkat pada BPH (Mochtar, 2003). Peningkatan PSA berbanding lurus dengan pembesaran volume prostat dengan gejala LUTS. (Arthur, 2007). Ras dan etnis diteliti memiliki pengaruh terhadap pembesaran prostat (Choi, 2002) Terdapat perbedaan jaringan kelenjar prostat antara ras Asia dengan ras kulit putih di Negara Barat seperti Eropa dan Amerika. Kelenjar prostat pada laki-laki di China memiliki lebih banyak kelenjar lumen dan sedikit otot polos dan jaringan ikat dibandingkan laki-laki Kaukasia-Amerika. Kelenjar prostat pada laki-laki di Korea diketahui memiliki rasio pembesaran zona transisional yang lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki Kaukasian dan Hispanik (Choi,2002).

Inflamasi prostat banyak ditemukan pada pasien BPH. Pada pemeriksaan histopatologis, inflamasi kronik di prostat terlihat infiltrasi sel sel inflamasi kelenjar prostat. Data ini menunjukkan bahwa inflamasi prostat berkontribusi bermakna sebagai etiologi dari *benign prostatic hyperplasia*. Kolonisasi bakteri dan infeksi prostat berperan dalam inisiasi dan mempertahankan inflamasi kronik. Infeksi

bakteri asimtomatik relatif banyak tapi belum terdiagnosa (Nickel et al., 1999; Olsson et al., 2012).

Pembesaran prostat akan sebanding dengan penambahan volume prostat. Pengukuran volume prostat dapat dilakukan dengan melakukan USG perut maupun transrektal. (Kopke, 2016), salah satu parameter dalam mendeteksi adanya pembesaran prostat adalah pemeriksaan kadar Prostate- Specific-Antigen (PSA) dalam darah.(Lojanapiwat B 2014, Morgan 2016)

Aspek inflamatorik yang berhubungan dengan jaringan prostat juga dapat diklasifikasikan dengan menggunakan grading histologis berdasarkan ekstensi sel inflamasi dengan kriteria derajat ringan, sedang dan berat.

Dengan menggunakan grading agresifitas histologis berdasarkan efek yang dihasilkan oleh sel inflamasi tersebut terhadap jaringan prostat, maka penyakitnya dapat diklasifikasikan menjadi kontak sederhana, infiltrasi, disrupsi jaringan

Dari penjabaran yang telah disebutkan diatas, maka tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan hubungan antara volume prostat dan nilai kadar prostat spesifik antigen pada pasien BPH dengan grading inflamasi pada pasien BPH pada populasi di Makassar, sehingga dengan menentukan grading inflamasi dapat memperkirakan volume prostat dan nilai kadar prostat spesifik antigen pada pasien BPH dan pada akhirnya dapat meningkatkan penggunaan modalitas ini di RS. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Bagaimanakah hubungan grading inflamasi terhadap volume prostat pada pasien pembesaran prostat jinak.
2. Bagaimanakah hubungan grading inflamasi terhadap nilai kadar prostat spesifik antigen pada pasien pembesaran prostat jinak.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum adalah untuk mengetahui hubungan antara grading inflamasi dengan hasil volume prostat dan nilai kadar prostat spesifik antigen pada pasien pembesaran prostat jinak.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Diketuinya derajat inflamasi prostat berdasarkan pemeriksaan hispatologi perwarnaan HE pada penderita pembesaran prostat jinak.
- Diketuinya hubungan volume prostat dengan grading inflamasi berdasarkan pemeriksaan histopatologis pada penderita pembesaran prostat jinak.
- Diketuinya hubungan peningkatan kadar prostat spesifik antigen dengan grading inflamasi berdasarkan pemeriksaan histopatologis pada penderita pembesaran prostat jinak.

1.4. Manfaat Penelitian

- Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan grading inflamasi dengan volume prostat dan kadar prostat spesifik antigen pada pasien BPH.
- Mencegah progresitas inflamasi prostat yang bisa berubah menjadi pembesaran prostat jinak.

1.5. Hipotesis Penelitian

- Terdapat hubungan antara derajat inflamasi prostat dengan volume prostat pada pasien pembesaran prostat jinak.
- Terdapat hubungan antara derajat inflamasi prostat dengan kadar prostat spesifik antigen pada pasien pembesaran prostat jinak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Struktur Normal Prostat

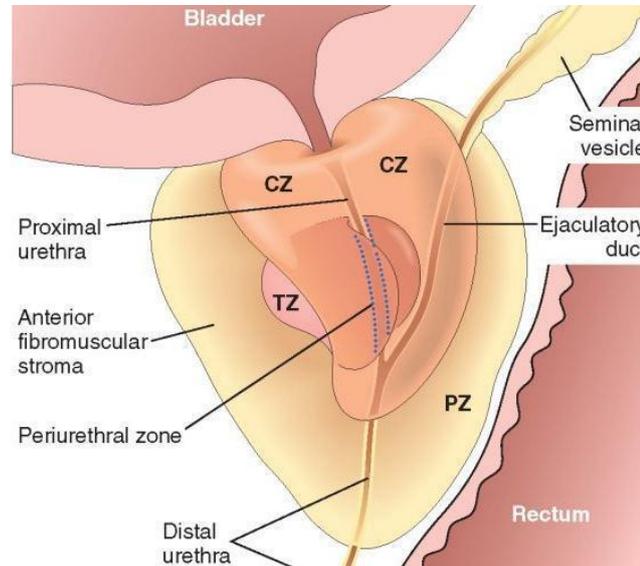
2.1.1 Anatomi Makroskopik Prostat

Prostat merupakan organ retroperitoneal yang memiliki berat 30 gram dengan bentuk menyerupai corong dan posisi melingkari kandung kemih serta uretra. Bagian apeksnya terletak di atas diafragma urogenital sementara bagian basal prostat terletak tepat dibawah leher kandung kemih. Pada bagian posterior, prostat dipisahkan dengan rektum oleh selapis jaringan ikat tipis yang disebut sebagai *Denonvilliers fascia*. Uretra pars prostatika berjalan secara vertikal pada bagian tengah prostat yang kemudian berbelok ke anterior setingkat verumontanum (Netto dan Epstein,2010; Eipstein et al., 2016).

Parenkim prostat dewasa dibagi menjadi empat zona anatomi dan biologi yang berbeda yaitu zona perifer, sentral, transisional dan area stroma fibromuskular anterior (Gambar 2.1). Perbedaan zona ini mempengaruhi jenis lesi pada prostat. Lesi hiperplasia paling sering terjadi di zona transisional sedangkan keganasan lebih sering terjadi di zona perifer (Netto dan Epstein,2010; Eipstein et al., 2016; Lotan dan Epstein,2010).

Aliran darah pada prostat berasal dari arteri vesika inferior yang merupakan cabang dari arteri iliaka interna dan berakhir pada arteri uretral dan kapsular (Eipstein et al., 2016).

Aliran limfatik pada prostat terdiri dari jaringan limfatik intraprostatika yang mengalir menuju kelenjar getah bening obturator kemudian ke kelenjar getah bening iliaka interna. Sejumlah kecil drainase limfatik mengalir ke kelenjar getah bening presakral dan kelenjar getah bening iliaka eksterna. Pada 4% kasus prostatektomi radikal ditemukan adanya aliran limfatik yang tidak umum yang menuju ke kelenjar getah bening periprostatika maupun ke kelenjar getah bening perivesikula seminalis (Eipstein et al., 2016).



Gambar 2.1

Zona pada prostat (PZ: *peripheral zone*/zona perifer; TZ: *transitional zone*/zona transisional; CZ: *central zone*/zona sentral) (Eipstein et al., 2016)

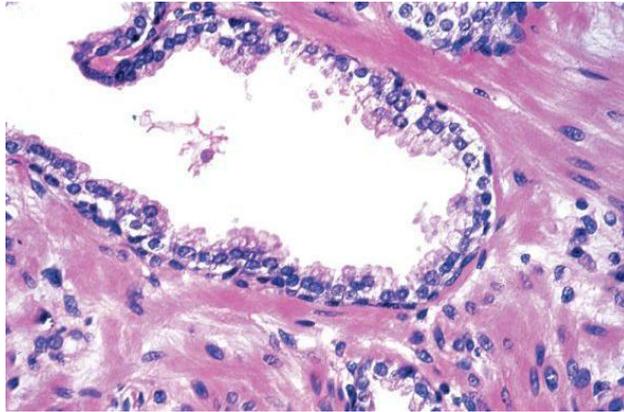
Prostat memiliki persarafan simpatis dan parasimpatis yang berasal dari pleksus pelvis. Nervus-nervus ini berjalan bersama-sama dengan arteri kapsularis yang kemudian menembus prostat. Serat parasimpatis berjalan menuju asini dan menstimulasi sekresi sedangkan serat simpatis menyebabkan terjadinya kontraksi dari *outer band capsular* dan otot polos intraprostatika (Eipstein et al., 2016).

2.1.2 Anatomi Mikroskopik Prostat Dewasa

Prostat terdiri dari epitel kelenjar dan stroma fibromuskular. Sistem duktus dan kelenjar prostat tersusun dalam pola arsitektur yang kompleks. Duktus terdiri dari struktur tubular bercabang yang memanjang yang kemudian berakhir pada asini. Duktus pada potongan melintang tidak dapat dibedakan dengan asini. Permukaan luminal dari kelenjar prostat yang jinak memiliki kontur yang bergelombang dengan *papillary infolding* (Gambar 2.2) (Netto dan Epstein, 2010; Eipstein et al., 2016).

Epitel normal kelenjar prostat memiliki dua lapis sel yaitu lapisan sel luminal atau sel sekretori dan lapisan sel basal. Pada epitel normal kelenjar prostat juga terdapat tipe sel lainnya yaitu sel neuroendokrin, namun sel ini jarang ditemukan dan biasanya hanya dapat ditemukan dengan pewarnaan khusus dan imunohistokimia. Sel sekretori berbentuk kolumnar yang menghadap ke lumen kelenjar dan memiliki sitoplasma yang jernih karena mengandung vakuola sekretori yang jernih serta

memiliki inti berukuran kecil berbentuk bulat dengan kromatin halus yang tersebar dan biasanya tidak terlihat memiliki anak inti. Sel basal terletak di bagian tepi dari kelenjar diantara sel sekretori dan membrana basalis, biasanya berbentuk bulat namun dapat pula berbentuk *flat*, kuboid, triangular atau menyerupai cerutu (*cigar-shaped*) dengan aksis panjangnya paralel dengan membrana basalis. Sel basal memiliki sitoplasma yang sedikit dan memiliki inti yang hiperkromatik dan berukuran kecil (Netto dan Epstein,2010; Epstein *et al*, 2011).



Gambar 2.2
Kelenjar prostat normal dengan lapisan sel sekretori dan sel basal
(Lotan dan Epstein,2010)

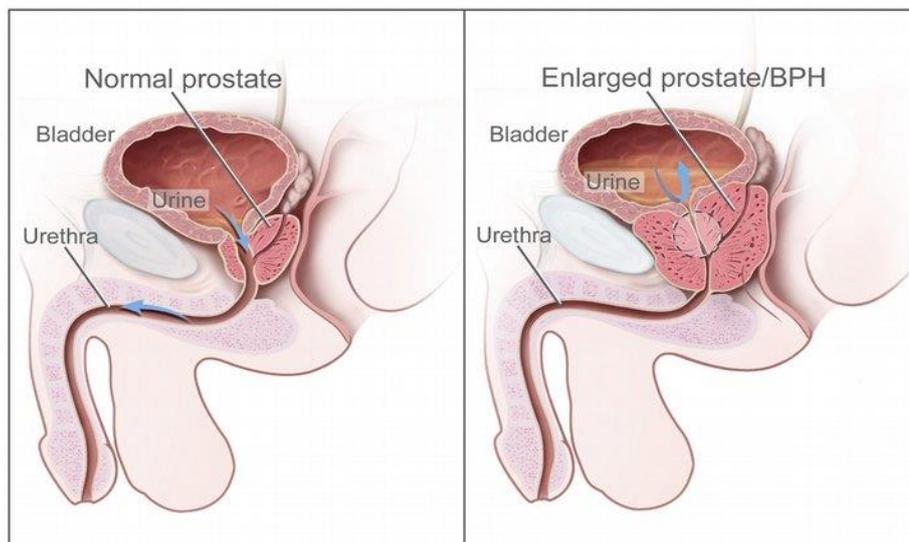
2.1.3 Fungsi Prostat

Fungsi utama kelenjar prostat adalah membentuk sekret yang menyusun setengah dari volume cairan ejakulasi. Manfaat biologis yang pasti dari substansi biokimia yang disekresikan ke dalam plasma seminal masih belum diketahui dengan jelas (Eipstein et al., 2016).

2.2 Benign Prostate Hyperplasia (BPH)

2.2.1 Definisi

Hiperplasia Prostat Benigna sebenarnya adalah suatu keadaan dimana kelenjar periuretral prostat mengalami hiperplasia yang akan mendesak jaringan prostat yang asli ke perifer. Selain itu, BPH merupakan pembesaran kelenjar prostat yang bersifat jinak yang hanya timbul pada laki-laki yang biasanya pada usia pertengahan atau lanjut. (Mochtar, 2015)



Gambar 2.3. *Benign Prostat Hyperplasia*. (Mochtar,2015)

2.2.2 Etiologi

Hingga sekarang masih belum diketahui secara pasti penyebab terjadinya hiperplasia prostat; tetapi beberapa hipotesis menyebutkan bahwa hiperplasia prostat erat kaitannya dengan peningkatan kadar *dihidrotestosteron* (DHT) dan *proses aging* (menjadi tua) . Beberapa hipotesis yang diduga sebagai penyebab timbulnya hiperplasia prostat jinak adalah : (1) Teori Dihidrotestosteron, (2) Adanya ketidakseimbangan antara estrogen-testosteron, (3) Interaksi antara sel stroma dan sel epitel prostat, (4) Berkurangnya kematian sel (apoptosis), dan (5) Teori Stem sel (Rahadrjo, 1996)

a. Teori Dihidrotestosteron (DHT)

Dihidrotestosteron atau DHT adalah metabolit androgen yang sangat penting pada pertumbuhan sel- sel kelenjar prostat. Dibentuk dari testosteron di dalam sel prostat oleh enzim 5α -reduktase dengan bantuan koenzim NADPH. DHT yang telah terbentuk berikatan dengan reseptor androgen (RA) membentuk kompleks DHT-RA pada inti dan sel selanjutnya terjadi sintesis protein *growth factor* yang menstimulasi pertumbuhan sel prostat.(Loeb, 2016)

Pada berbagai penelitian dikatakan bahwa kadar DHT pada BPH tidak jauh berbeda dengan kadarnya pada prostat normal, hanya saja pada BPH, aktivitas enzim 5α -reduktase dan jumlah reseptor androgen lebih banyak pada BPH. Hal ini menyebabkan pada BPH lebih sensitif

terhadap DHT sehingga replikasi sel lebih banyak terjadi dibandingkan dengan prostat normal.(Loeb,2016)

b. Ketidakseimbangan estrogen dan testosteron

Pada usia yang semakin tua, kadar testostosterone menurun, sedangkan kadar estrogen relatif tetap sehingga perbandingan antara estrogen : testostosterone relatif meningkat. Telah diketahui bahwa estrogen di dalam prostat berperan dalam terjadinya 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). Hasil akhir dari semua keadaan ini adalah, meskipun rangsangan terbentuknya sel- sel baru akibat rangsangan testostosterone menurun, tetapi sel – sel prostat yang telah ada mempunyai umur yang lebih panjang sehingga massa prostat jadi lebih besar (Loeb,2016)

c. Interaksi stroma epitel

Cunha (1973) membuktikan bahwa diferensiasi dan pertumbuhan sel epitel prostat secara tidak langsung dikontrol oleh sel- sel stroma melalui suatu mediator (*growth factor*) tertentu. Setelah sel- sel stroma mendapatkan stimulasi dari DHT dan estradiol, sel- sel stroma mensintesis suatu *growth factor* yang selanjutnya mempengaruhi sel- sel stroma itu sendiri secara intrakin dan autokrin, serta mempengaruhi

sel- sel epitel secara parakrin. Stimulasi itu menyebabkan terjadinya proliferasi sel- sel epitel maupun stroma (Loeb, 2016)

d. Berkurangnya kematian sel prostat (*Apoptosis*)

Apoptosis sel pada sel prostat adalah mekanisme fisiologik homeostatis kelenjar prostat. Pada jaringan nomal, terdapat keseimbangan antara laju proliferasi sel dengan kematian sel. Berkurangnya jumlah sel-sel prostat yang apoptosis menyebabkan jumlah sel-sel prostat secara keseluruhan makin meningkat sehingga mengakibatkan pertambahan massa prostat. Diduga hormon androgen berperan dalam menghambat proses kematian sel karena setelah dilakukan kastrasi, terjadi peningkatan aktivitas kematian sel kelenjar prostat (Loeb, 2016)

b. Teori stem cell

Isaac dan Coffey mengajukan teori ini berdasarkan asumsi bahwa pada kelenjar prostat, selain ada hubungannya dengan stroma dan epitel, juga ada hubungan antara jenis-jenis sel epitel yang ada di dalam jaringan prostat. Stem sel akan berkembang menjadi sel aplifying, yang keduanya tidak tergantung pada androgen. Sel aplifying akan berkembang menjadi sel transit yang tergantung secara mutlak pada androgen, sehingga dengan adanya androgen sel ini akan berproliferasi dan menghasilkan pertumbuhan prostat yang normal (Loeb, 2016).

2.2.2 Patofisiologi

Sebagian besar hiperplasia prostat terdapat pada zona *transisional*, sedangkan pertumbuhan karsinoma prostat berasal dari zona *perifer*. Pertumbuhan kelenjar ini sangat bergantung pada hormon testosteron, yang di dalam sel-sel kelenjar prostat hormon akan dirubah menjadi metabolit aktif dihidrotestosteron (DHT) dengan bantuan enzim 5α reduktase. Dihidrotestosteron inilah yang secara langsung memacu m-RNA di dalam sel-sel kelenjar prostat untuk mensintesis protein *growth factor* yang memacu pertumbuhan kelenjar prostat (Lepor, 1996).

Pembesaran prostat menyebabkan penyempitan lumen uretra prostatika dan menghambat aliran urine. Keadaan ini menyebabkan peningkatan tekanan intravesikal. Untuk dapat mengeluarkan urine, buli-buli harus berkontraksi lebih kuat guna melawan tahanan itu. Kontraksi yang terus menerus ini menyebabkan perubahan anatomik buli-buli berupa *hipertrofi otot detrusor*, *trabekulasi*, terbentuknya *selula*, *sakula*, dan *divertikel buli-buli*. Perubahan struktur pada buli-buli tersebut, oleh pasien dirasakan sebagai keluhan pada saluran kemih sebelah bawah atau *lower urinary tract symptom (LUTS)* yang dahulu dikenal dengan gejala *prostatismus* (Hulley, 2013)

Tekanan intravesika yang tinggi diteruskan ke seluruh bagian buli-buli tidak terkecuali pada kedua muara ureter. Tekanan pada kedua muara ureter ini dapat menimbulkan aliran balik urine dari buli-buli ke ureter atau terjadi *refluks vesiko-ureter*. Keadaan ini jika berlangsung terus akan

mengakibatkan *hidroureter*, *hidronefrosis*, bahkan akhirnya dapat jatuh ke dalam gagal ginjal.(Loeb,2016)

2.2.3 Manifestasi Klinis

a. Keluhan pada saluran kemih bagian bawah (LUTS)

Terdiri atas gejala obstruksi dan iritasi :

Tabel 1. Gejala Obstruksi dan Iritasi Benigna Prostat Hiperplasia(Loeb,2016)

Obstruksi	Iritasi
<ul style="list-style-type: none"> • Hesistansi • Pancaran miksi lemah • Intermitensi • Miksi tidak puas • Distensi abdomen • Terminal dribbling (menetes) • Volume urine menurun • Mengejan saat berkemih 	<ul style="list-style-type: none"> • Frekuensi • Nokturi • Urgensi • Disuria <p>Urgensi dan disuria jarang terjadi, jika ada disebabkan oleh ketidakstabilan detrusor sehingga terjadi kontraksi involunter.</p>

Manifestasi klinis berupa obstruksi pada penderita hipeplasia prostat masih tergantung tiga faktor, yaitu:

- Volume kelenjar periuretral
- Elastisitas leher vesika, otot polos prostat dan kapsul prostat
- Kekuatan kontraksi otot detrusor

Timbulnya gejala LUTS merupakan manifestasi kompensasi otot buli-buli untuk mengeluarkan urine. Pada suatu saat, otot buli-buli mengalami kepayahan (fatigue) sehingga jatuh ke dalam fase dekompensasi yang diwujudkan dalam bentuk retensi urin akut. (Loeb,2016)

Timbulnya dekompensasi buli-buli ini didahului oleh factor pencetus antara lain (Mochtar, 2016) :

- 1) Volume buli-buli tiba-tiba penuh (cuaca dingin, konsumsi obat-obatan yang mengandung diuretikum, minum terlalu banyak)
- 2) Massa prostat tiba-tiba membesar (setelah melakukan aktivitas seksual/ infeksi prostat)
- 3) Setelah mengkonsumsi obat-obat yang dapat menurunkan kontraksi otot detrusor (golongan antikolinergik atau adrenergic- α)

Untuk menentukan derajat beratnya penyakit yang berhubungan dengan penentuan jenis pengobatan BPH dan untuk menilai keberhasilan pengobatan BPH, dibuatlah suatu skoring yang *valid* dan *reliable*. Terdapat beberapa sistem skoring, di antaranya skor *International Prostate Skoring System* (IPSS) yang diambil berdasarkan skor *American Urological Association* (AUA). Skor AUA terdiri dari 7 pertanyaan. Pasien diminta untuk menilai sendiri derajat keluhan obstruksi dan iritatif mereka dengan skala 0-5. Total skor dapat berkisar antara 0-35. Skor 0-7 ringan, 8-19 sedang, dan 20-35 berat.(Mochtar,2015)

Tabel 2. International Prostate Symptom Score. (Mochtar,2015)

Tabel 2. *International Prostate Symptom Score (IPSS)*⁴

Dalam 1 bulan terakhir	Tidak pernah	< 1x dalam 5 x	< 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 kencing terputus-putus?	0	1	2	3	4	5	
4. Seberapa sering Anda sulit menunda kencing?	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	
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	
Skor IPSS total (pertanyaan 1 sampai 7) =							
	Senang sekali (1)	Senang (2)	Pada umumnya puas (3)	Campuran antara puas dan tidak (4)	Pada umumnya puas (5)	Tidak bahagia (6)	Buruk sekali (7)
Seandainya Anda harus menghabiskan sisa hidup dengan fungsi kencing seperti ini, bagaimana perasaan Anda							
Skor kualitas hidup (QoL) =							

Keadan pasien PPJ dapat digolongkan berdasarkan skor IPSS yang diperoleh sebagai berikut. Skor 0-7: bergejala ringan. Skor 8-19: bergejala sedang. Skor 20-35: bergejala berat.

b. Gejala pada saluran kemih bagian atas

Merupakan penyulit dari hiperplasi prostat, berupa gejala obstruksi antara lain nyeri pinggang, benjolan di pinggang (hidronefrosis), demam (infeksi/ urosepsis). (Mochtar, 2015)

c. Gejala di luar saluran kemih

Keluhan pada penyakit hernia/ hemoroid sering mengikuti penyakit hipertropi prostat. Timbulnya kedua penyakit ini karena sering mengejan pada saat miksi sehingga mengakibatkan peningkatan tekanan intra abdominal.

Gejala generalisata juga mungkin tampak, termasuk keletihan, anoreksia, mual dan muntah, dan rasa tidak nyaman pada epigastrik (Mochtar, 2016). Secara klinik derajat berat, dibagi menjadi 4 gradasi, yaitu

- Derajat 1 : Apabila ditemukan keluhan prostatismus, pada DRE (colok dubur) ditemukan penonjolan prostat dan sisa urine kurang dari 50 ml.
- Derajat 2 : Ditemukan tanda dan gejala seperti pada derajat 1, prostat lebih menonjol, batas atas masih teraba dan sisa urine lebih dari 50 ml tetapi kurang dari 100 ml.
- Derajat 3 : Seperti derajat 2, hanya batas atas prostat tidak teraba lagi dan sisa urin lebih dari 100 ml.
- Derajat 4 : Apabila sudah terjadi retensi total.

2.2.4 Pemeriksaan Fisik

Buli-buli yang terisi penuh dan teraba massa kistus di daerah supra simfisis akibat retensi urine. Kadang-kadang didapatkan urine yang selalu menetes yang merupakan pertanda dari inkontinensia paradoksa. (Mochtar, 2015). Pemeriksaan colok dubur / digital rectal examination (DRE) merupakan pemeriksaan yang sangat penting, DRE dapat memberikangambaran tonus sfingter ani, mukosa rektum, adanya kelainan lain seperti benjolan di dalam rektum dan tentu saja meraba prostat.

Pada BPH akan ditemukan prostat yang lebih besar dari normal, permukaan licin dan konsistensi kenyal. (Mochtar, 2016) Pemeriksaan fisik apabila sudah terjadi kelainan pada traktus urinaria bagian atas kadang-kadang ginjal dapat teraba dan apabila sudah terjadi pielonefritis akan disertai sakit pinggang dan nyeri ketok pada pinggang. Vesica urinaria dapat teraba apabila sudah terjadi retensi total, buli-buli penuh (ditemukan massa supra pubis) yang nyeri dan pekak pada perkusi. Daerah inguinal harus mulai diperhatikan untuk mengetahui adanya hernia. Genitalia eksterna harus pula diperiksa untuk melihat adanya kemungkinan sebab yang lain yang dapat menyebabkan gangguan miksi seperti batu di fossa navikularis atau uretra anterior, fibrosis daerah uretra, fimosis, condiloma di daerah meatus. (Mochtar, 2015)

2.2.5 Pemeriksaan Penunjang

2.2.5.1 Pemeriksaan laboratorium (Mochtar, 2015):

a. Sedimen urin

Untuk mencari kemungkinan adanya proses infeksi atau inflamasi pada saluran kemih. Mengevaluasi adanya eritrosit, leukosit, bakteri, protein atau glukosa.

b. Kultur urin

Mencari jenis kuman yang menyebabkan infeksi dan sekaligus menentukan sensitivitas kuman terhadap beberapa antimikroba yang diujikan

c. Faal ginjal

Mencari kemungkinan adanya penyulit yang mengenai saluran kemih bagian atas. Elektrolit, BUN, dan kreatinin berguna untuk insufisiensi ginjal kronis pada pasien yang memiliki postvoid residu (PVR) yang tinggi.

d. Gula darah

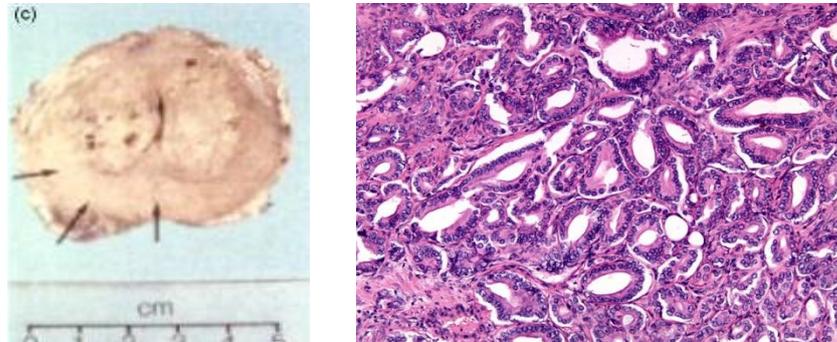
Mencari kemungkinan adanya penyakit diabetes mellitus yang dapat menimbulkan kelainan persarafan pada buli-buli (buli-buli neurogenik)

e. Penanda tumor PSA (prostat spesifik antigen)

Jika curiga adanya keganasan prostat

2.2.5.2 Pemeriksaan Patologi Anatomi (Udeh, 2009)

BPH dicirikan oleh berbagai kombinasi dari hiperplasia epitel dan stroma di prostat. Beberapa kasus menunjukkan proliferasi halus-otot hampir murni, meskipun kebanyakan menunjukkan pola fibroadenomyomatous hyperplasia



Gambar 2.4. Gambaran Makroskopis dan Mikroskopis Benigna Prostat Hiperplasia. (Udeh, 2009)

2.2.5.3 Pencitraan pada Benigna Prostat Hiperplasia:

a. Foto polos

Berguna untuk mencari adanya batu opak di saluran kemih, adanya batu/kalkulosa prostat dan kadangkala menunjukkan bayangan buli-buli yang penuh terisi urine, yang merupakan tanda suatu retensi urine (Presti, 2010)

b. Pemeriksaan ultrasonografi transrektal (TRUS)

Adalah tes USG melalui rectum. Dalam prosedur ini, probe dimasukkan ke dalam rektum mengarahkan gelombang suara di prostat. Gema pola gelombang suara merupakan gambar dari kelenjar prostat pada layar tampilan. Untuk menentukan apakah suatu daerah yang abnormal tampak memang tumor, digunakan probe dan gambar USG untuk memandu jarum biopsi untuk tumor yang dicurigai. Jarum mengumpulkan beberapa potong jaringan prostat untuk pemeriksaan

dengan mikroskop.(Kopke, 2016) Biopsy terutama dilakukan untuk pasien yang dicurigai memiliki keganasan prostat. (Presti, 2010)

Transrektal ultrasonografi (TRUS) sekarang juga digunakan untuk pengukur volume prostat, caranya antara lain :

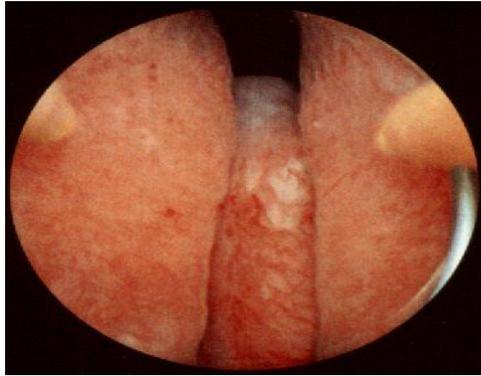
- Metode “step planimetry”. Yang menghitung volume rata-rata area horizontal diukur dari dasar sampai puncak.

Metode diameter. Yang menggabungkan pengukuran tinggi (H/height) ,lebar (W/width) dan panjang (L/length) dengan rumus :

$$\frac{1}{2} (H \times W \times L)$$

a. Sistoskopi

Dalam pemeriksaan ini, disisipkan sebuah tabung kecil melalui pembukaan urethra di dalam penis. Prosedur ini dilakukan setelah solusi numbs bagian dalam penis sehingga sensasi semua hilang. Tabung, disebut sebuah “cystoscope” , berisi lensa dan sistem cahaya yang membantu dokter melihat bagian dalam uretra dan kandung kemih. Tes ini memungkinkan dokter untuk menentukan ukuran kelenjar dan mengidentifikasi lokasi dan derajat obstruksi.(Kopke ,2016)



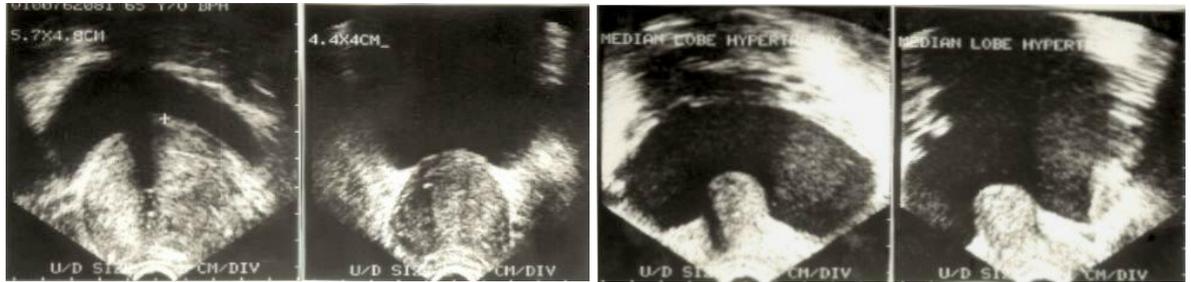
Gambar 6. Gambaran Sistoskopi Benigna Prostat Hiperplasia (Kopke, 2016)

b. Ultrasonografi trans abdominal

Gambaran sonografi benigna hyperplasia prostat menunjukkan pembesaran bagian dalam glandula, yang relatif hipoechoic dibanding zona perifer. Zona transisi hipoechoik cenderung menekan zona central dan perifer. Batas yang memisahkan hyperplasia dengan zona perifer adalah “surgical capsule”. USG transabdominal mampu pula mendeteksi adanya hidronefrosis ataupun kerusakan ginjal akibat obstruksi BPH yang lama. (Morgan, 2016)



Gambar 7. Gambaran Sonografi Prostat Normal. (Morgan,2016)



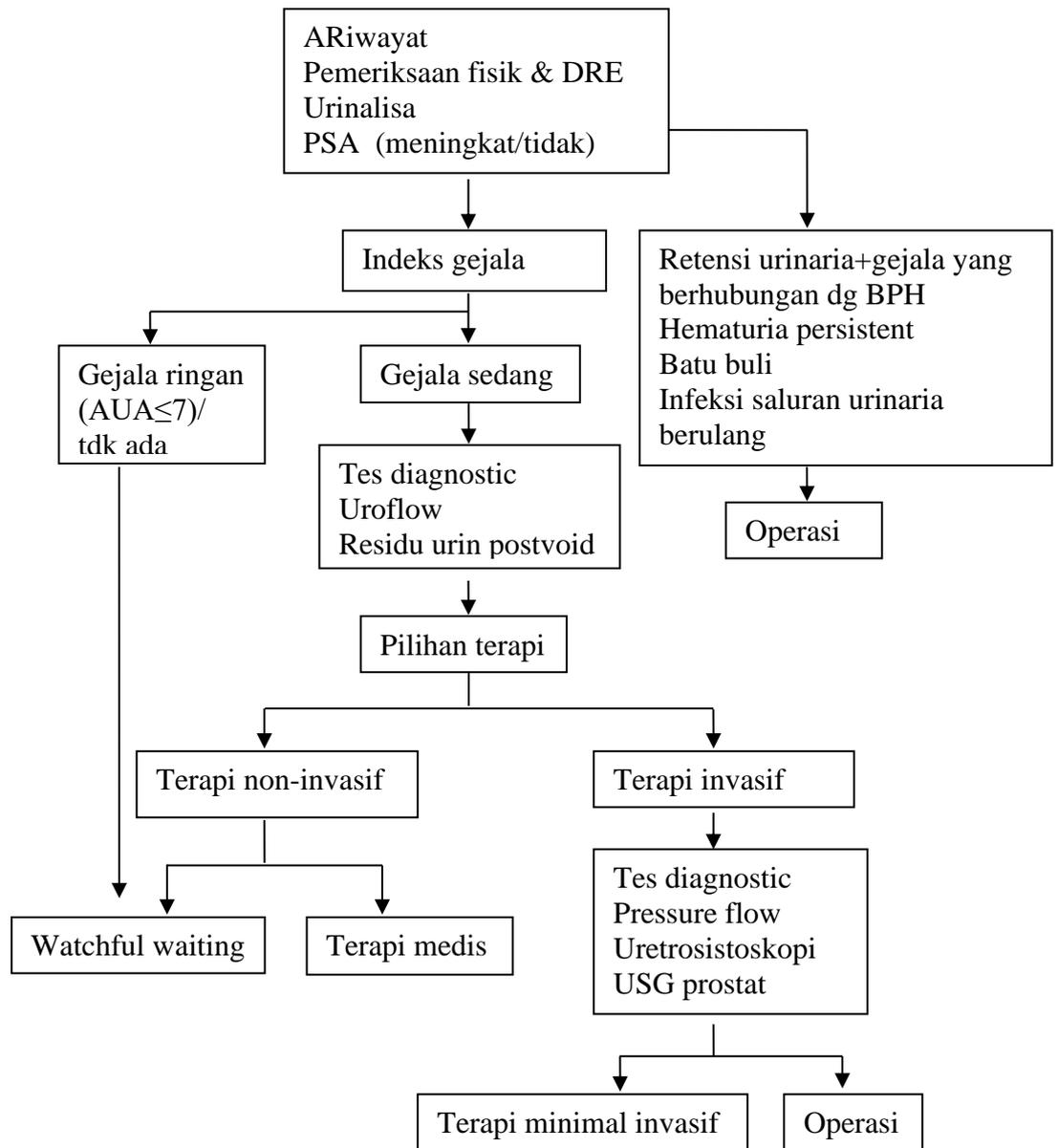
**Gambar 2.5. Gambaran Sonografi Benigna Prostat
Hiperplasia.(Morgan,2016)**

2.2.6 Penatalaksanaan

Tidak semua pasien hiperplasia prostat perlu menjalani tindakan medik. Kadang-kadang mereka yang mengeluh LUTS ringan dapat sembuh sendiri tanpa mendapatkan terapi apapun atau hanya dengan nasehat saja. Namun adapula yang membutuhkan terapi medikamentosa atau tindakan medik yang lain karena keluhannya semakin parah. Tujuan terapi hyperplasia prostat adalah (1) memperbaiki keluhan miksi, (2) meningkatkan kualitas hidup, (3) mengurangi obstruksi intravesika, (4) mengembalikan fungsi ginjal jika terjadi gagal ginjal, (5) mengurangi volume residu urine setelah miksi dan (6) mencegah progrefitas penyakit. Hal ini dapat dicegah dengan medikamentosa, pembedahan atau tindakan endourologi yang kurang invasif.(Mochtar, 2015)

Tabel 3. Pilihan Terapi pada Hiperplasia Prostat Benigna (Mochtar, 2015)

Observasi	Medikamentosa	Operasi	Invasive minimal
Watchful waiting	Penghambat adrenergik α	Prostatektomi terbuka	TUMT TUBD Stent uretra TUNA
	Penghambat reduktase α	Endourologi	
	Fisioterapi	TURP	
	Hormonal	TUIP TULP Elektrovaporasi	



Bagan 2. Penatalaksanaan Benigna Prostat Hiperplasia (Mochtar, 2015)

2.2.7. Inflamasi Prostat dan BPH

Inflamasi merupakan proses fisiologis mendasar yang dapat timbul dalam jaringan apapun dalam menanggapi cedera traumatis, infeksi, pasca iskemik, beracun, atau cedera autoimun. Dalam proses kerusakan jaringan yang dihasilkan dari infeksi mikroba patogen atau rangsangan lain yang berbahaya, proses ini menyebabkan pemberantasan patogen, membersihkan debris-debris, regenerasi epitel, renovasi stroma dan pembuluhnya untuk menyembuhkan luka dan mengembalikan fungsi jaringan normal. (Elkahwaji, 2012)

Setelah perbaikan selesai, reaksi inflamasi biasanya reda. Namun, jika target kerusakan dan perbaikan yang tidak tuntas, sistem kekebalan tubuh menjadi deregulasi dan tetap infeksi. Inflamasi menjadi kronis karena menetapnya faktor penyebab (mikroba patogen atau rangsangan lain berbahaya) dan kegagalan mekanisme yang diperlukan untuk menyelesaikan respons inflamasi. Dengan demikian, peradangan kronis mempromosikan, apakah secara langsung atau tidak langsung, peningkatan proliferasi sel, peningkatan perekrutan sel inflamasi, dan produksi berlebihan reaktif oksigen, nitrogen spesies dan enzim proteolitik aktif, mengarah ke kerusakan DNA oksidatif dan mengurangi perbaikan DNA. Lingkungan mikro yang terbentuk oleh semua proses ini, terjadi proliferasi sel yang berkelanjutan yang diinduksi oleh kerusakan jaringan yang terus menerus dan mencetuskan inflamasi kronik yang akan menjadi neoplasia dan transformasi menjadi ganas. (Elkahwaji, 2012)

Dalam beberapa tahun terakhir, peran peradangan kronis pada patogenesis BPH telah diketahui. BPH sering dikaitkan dengan prostatitis kronis. Peradangan kronis diyakini menyokong proses pertumbuhan fibromuskular pada BPH. Kohnen et al melaporkan prevalensi infiltrat inflamasi di 98% dari 162 spesimen BPH yang dianalisa. Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events trial juga telah menegaskan hubungan yang bermakna antara BPH yang berkaitan dengan inflamasi dan keluhan BPH.

Analisis subgroup dari terapi pengobatan oleh Prostate Symptoms Study menemukan infiltrat inflamasi kronik pada 43% laki-laki. Inflamasi juga berkaitan bermakna dengan prostat yang lebih besar, kadar PSA yang lebih tinggi, dan resiko retensi urin akut yang lebih besar. (Cosimo De Nunzio et al., 2011; Elkahwaji et al., 2007; Norström et al., 2016)

Prostat normalnya ditempati sejumlah kecil sel T, limfosit B, makrofag, dan sel mast. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa jaringan prostat pada pasien BPH berisi penyebaran infiltrasi limfosit T dan B dan sejumlah koloni makrofag. Respon imun di dalam prostat terutama adalah melalui perantara sel T dengan *regulatory T cell* (CD4) dalam stroma dan sitotoksik sel T (CD8) dalam epitel. Dengan menggunakan analisis ekspresi penanda aktivasi sel T, Steiner et al menunjukkan bahwa mediator mediator inflamasi tetap aktif secara kronik. Oleh karena akumulasi lokal limfosit aktif dapat menyebabkan kerusakan jaringan, sitokin dengan konsentrasi

yang tinggi, dan konsekuensinya membangun kembali jaringan. Hal ini mungkin berkontribusi pada pathogenesis BPH. (Steiner et al., 1994)

Kondisi inflamasi kronik dapat menyebabkan cedera jaringan dan mengaktifkan pelepasan sitokin yang dihasilkan oleh sel-sel inflamasi berfungsi untuk mendorong produksi *growth factor* lokal dan angiogenesis dalam jaringan sebagai suatu respon “penyembuhan luka”. Sesungguhnya telah dilaporkan peningkatan sitokin proinflamasi pada jaringan BPH, khususnya interleukin (IL)-15 dalam sel stroma, IL-17 dalam sel T, Interferon- γ pada sel basal dan sel stroma, dan IL-8 pada sel epitel. Selain itu IL-8 juga telah diusulkan sebagai sitokin yang menghubungkan antara inflamasi prostat kronis dan proliferasi sel stroma parakrin atau autokrin. Ini memang merangsang stroma dan pertumbuhan epitel berlebih dengan langsung mempromosikan sel epitel dan secara tidak langsung merangsang sekresi FGF-2. Suasana proinflamasi yang kompleks erat kaitannya hiperproliferasi stromal BPH.

Semua data yang ada tampaknya menyokong bahwa inflamasi menimbulkan kerusakan jaringan prostat menggambarkan suatu proses penyembuhan luka yang kronik yang mengaktifkan proses hiperproliferasi yang dihasilkan dari siklus reaktifasi inflamasi prostat.(Gandaglia et al., 2013)

Aspek inflamatorik yang berhubungan dengan jaringan prostat juga dapat diklasifikasikan dengan menggunakan grading histologis berdasarkan ekstensi sel inflamasi.

Dengan menggunakan grading agresifitas histologis berdasarkan efek yang dihasilkan oleh sel inflamasi tersebut terhadap jaringan prostat, maka penyakitnya dapat diklasifikasikan menjadi : kontak sederhana, infiltrasi, disrupsi jaringan

**Inflammatory aspects
Histological grading**

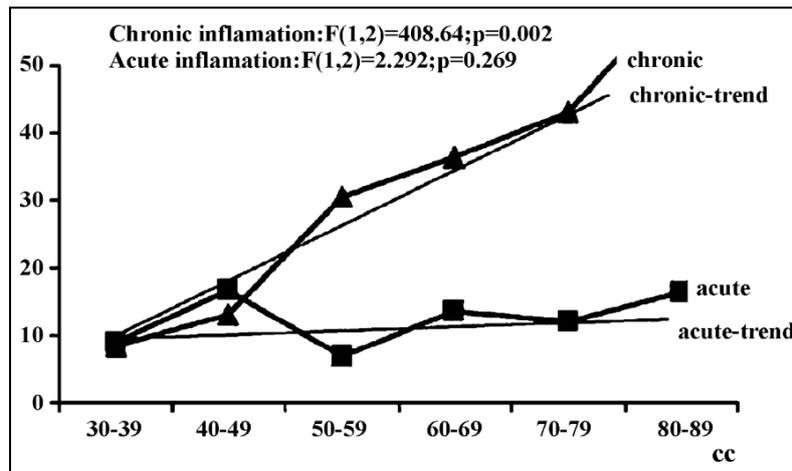
- 0 = no inflammatory cells
- 1 = scattered inflammatory cell infiltrate without nodules
- 2 = nonconfluent lymphoid nodules
- 3 = large inflammatory areas with confluence

**Inflammatory aspects
Histological aggressiveness**

- 0 = no contact between inflammatory cells and glandular epithelium
- 1 = contact between inflammation and epithelium
- 2 = interstitial infiltrate with glandular disruption
- 3 = glandular disruption on more than 25%

Gambar . Grading histologis dan agresifitas histologis aspek inflamasi pada jaringan prostat

Jika hanya mempertimbangkan aspek inflamasi, distribusinya cukup bervariasi berdasarkan volume prostat. Dan untuk inflamasi kronis terdapat kecenderungan peningkatan dari prostat ukuran kecil hingga besar, yang menunjukkan adanya hubungan antara inflamasi dengan pertumbuhan hiperplastik prostat.



Gambar . Distribusi dan tren inflamasi kronik berdasarkan volume prostat

Secara patologis, BPH adalah pembesaran prostat akibat ekspansi kelenjar dari zona transisional prostat, daerah yang mengapit uretra dimana uretra berjalan menembus prostat dan meliputi daerah periuretra dari uretra proksimal. Secara histologis, kelenjar BPH terdiri dari elemen epitel dan stroma yang secara proporsional berbeda antara kelenjar. Secara konseptual kelenjar dari BPH dapat dipandang sebagai campuran dari kelenjar, otot polos, elemen jaringan ikat (fibrous) dalam berbagai variasi. Pertumbuhan kelenjar melalui interaksi yang kompleks dari komponen seluler. Meskipun sel epitel kelenjar menyerupai prostat normal, kelenjar pada nodul BPH sering berisi papilla intraglandular atau susunan yang kompleks dari sel ini mengindikasikan tingkat hiperplasia epitel. Pada nodul campuran kelenjar-stroma, terdapat bersamaan hiperlasia stroma di sekitarnya yang komposisinya adalah fibroblast dan sel otot polos.

Suatu nodul menjadi lebih besar, elemen elemen kelenjar menjadi lebih menonjol, berkembang seiring pertumbuhan epitel-stroma secara

timbang balik atau dari kelenjar disekitarnya yang membesar yang berasal dari nodul perifer. Karakter nodul dan interaksi yang kompleks dari elemen epitel dan stroma sangat menyokong bahwa faktor pertumbuhan lokal terlibat dalam pathogenesis BPH. (Scott Lucia and Lambert, 2007)

2.2.8. Prostat Specific Antigen

Prostatic specific antigen (PSA) adalah petanda biologi penting dan sering digunakan pada pembesaran prostat, baik sebagai *screening* maupun untuk memperkirakan kekambuhan penyakit. Petanda biologi penting lainnya seperti *EZH-2*(*enhancer of zeste-2*) yang berkaitan dengan hilangnya *E-cadherin*; *alpha-methylacyl-CoA racemase (AMACR)* dan *PCA* (Epstein dan Amin,2014). *PSA* dihasilkan oleh sel epitel pelapis duktus dan asini prostat dan secara normal disekresikan ke dalam sistem duktal (Tomlins et al., 2009). Gen *PSA* atau dengan nama lain *Human Kallikrein 3 (KLK3)* berlokasi pada kromosom 19q 13-4 dan *androgen regulated transcription*-nya dihasilkan melalui sintesa prekursor *PSA* asam amino 26 (Tomlins et al., 2009). Prekursor menjadi aktif karena pelepasan proteolitik dari *a small amino-terminal fragment*. Perubahan dari pro *PSA* menjadi *PSA* aktif membutuhkan *exogenous prostatic protease* seperti *hK2*, *prostin (hK15)*, *protease (hK4)* atau *trypsin* (Powell et al., 2010) Fungsi *PSA* adalah untuk mencairkan cairan semen pada saat ejakulasi. *PSA* dapat dideteksi pada serum maupun sampel darah pasien. Pada pria normal, *PSA* yang beredar didalam serum

hanya sedikit, dengan *cut off point* sebesar 4ng/ml (Epstein dan Amin,2014). *PSA* ini berbentuk kompleks *PSA* yang mengandung *PSA* bebas dan 2 kelompok utama protease inhibitor ekstraselular yang disintesis di dalam hepar. *PSA* merupakan suatu *serin protease* yang berikatan dengan *α -1-anti-chymotrypsin (ACT)* dan *α -2-macroglobulin (AMG)* di dalam serum (Bickers *et al.*, 2009). Ikatan *PSA* dan *ACT* dapat dideteksi di dalam serum dengan menggunakan antibodi monoklonal. Selain pada kanker prostat, kadar *PSA* juga dapat meningkat pada kondisi prostatitis, infark dan saat ejakulasi (Eipstein et al., 2016).

Secara umum serum *PSA* berhubungan dengan besarnya ukuran tumor, stadium patologi yang sudah lanjut dan derajat tumor yang lebih tinggi. Meskipun sel tumor dengan derajat yang lebih tinggi menghasilkan lebih sedikit serum *PSA* dibandingkan tumor dengan derajat lebih rendah, secara keseluruhan , tumor dengan diferensiasi buruk memiliki tingkat serum *PSA* yang lebih tinggi karena ukuran tumor tersebut cenderung lebih besar (Eipstein et al., 2016). Namun pada tumor dengan derajat yang sangat tinggi dan diferensiasi buruk justru menunjukkan serum *PSA* yang sangat rendah sehingga diperlukan pemeriksaan tambahan terbaru seperti *antibody anti-PSMA* dan *P501S* (Bickers *et al.*, 2009; Eipstein et al., 2016).

Metode yang dapat diterapkan dalam menginterpretasi nilai *PSA* antara lain :

menghitung rasio serum *PSA* dan volume kelenjar (*PSA density*), rasio *PSA* bebas dan terikat di dalam serum, menentukan tingkat perubahan *PSA* dalam hitungan waktu (*PSA velocity*), dan menentukan nilai *PSA* yang disesuaikan dengan usia (*Age Specific PSA*). *PSA density* (*PSAD*) dikatakan lebih berguna dalam menentukan adanya kanker dibandingkan *PSA* saja. Hal ini dikarenakan sel-sel kanker menghasilkan lebih banyak *PSA* per gram jaringan. (Netto dan Epstein,2010). Nilai *PSAD* normal sebesar $\leq 0,050$ ng/ml/cm³, *intermediate* 0,051-0,099 ng/ml/cm³, dan patologis sebesar $\geq 0,1$ ng/ml/cm³. *PSA velocity* mengalami peningkatan pada kanker prostat dibandingkan prostat normal. Untuk mendapatkan hasil yang akurat serum *PSA velocity* harus dihitung paling tidak sebanyak tiga kali dalam kurun waktu 18 bulan (Powell et al., 2010). *Age Specific PSA* dapat digunakan sebagai metode *screening* pada kanker prostat (Netto dan Epstein,2010). Kadar *PSA* usia 40-49 tahun nilai maksimalnya sebesar 2,5ng/ml, 50-59 tahun sebesar 3,5ng/ml, 60-69 tahun sebesar 4,5ng/ml dan 6,5ng/ml untuk usia 70-79 tahun. Peningkatan *PSA* sebanyak 0,75ng/ml pertahun menunjukkan perubahan yang signifikan antara pria tanpa kanker prostat dan pria dengan kanker prostat. Pemeriksaan dikatakan valid apabila pemeriksaan dilakukan paling tidak sebanyak tiga kali selama periode 1,5 hingga 2 tahun (Epstein dan Amin,2014).

PSMA (*Prostat Specific Membrane Antigen*) adalah suatu *membrane-bound* glycoprotein yang memiliki spesifisitas tinggi untuk

mendeteksi adanya sel epitel prostat jinak maupun ganas. Antigen ini spesifik untuk mendiagnosis dan menentukan terapi kanker prostat karena terekspresi pada semua stadium tumor (Tomlins et al., 2009). Pemeriksaan *PSMA* dilakukan dengan menggunakan antibodi monoklonal dimana peningkatan konsentrasinya berhubungan dengan kanker prostat (Powell et al., 2010).

PSA merupakan petanda tumor yang paling sering digunakan. Nilai total *PSA*(*tPSA*), *PSA* bebas (*fPSA*) dan *PSA* kompleks dengan ACT adalah faktor prognostik independent untuk menentukan rata-rata lamanya hidup pasien. Kadar serum *PSA* merupakan prognostik kuat pada pasien yang mendapatkan radioterapi dan dapat memberikan nilai tambahan pada faktor prognostik *independent* lain seperti stadium dan derajat tumor. Peningkatan kadar *PSA* setelah prostatektomi radikal mengindikasikan adanya kemungkinan kekambuhan penyakit. Penelitian yang dilakukan oleh Kuriyama *et al* menemukan kadar serum *PSA* sebelum operasi memiliki kemampuan prediksi yang tinggi untuk menilai kekambuhan setelah dilakukan radikal prostatektomi (Kuriyama *et al.*, 1998).

2.3. Prostatitis

Prostatitis adalah sebuah penyakit yang didiagnosis secara klinis serta adanya bukti inflamasi dan infeksi yang terlokalisasi pada prostat, disebabkan oleh bakteri maupun non bakteri. Menurut waktu gejala, prostatitis dibagi menjadi akut dan kronis. Prostatitis dikatakan akut karena

terjadi secara mendadak dan berlangsung lebih singkat. Sementara prostatitis kronis didefinisikan sebagai prostatitis dengan gejala yang menetap selama setidaknya 3 bulan. Prostatitis menunjukkan adanya peningkatan jumlah sel-sel radang (paling sering limfosit) pada stroma prostat didekat asinus kelenjar prostat. Prevalensi prostatitis bervariasi di berbagai belahan dunia yaitu sebesar 4% di Belanda, sebesar 14% di Finlandia, sebesar 8% di Malaysia, sebesar 6,6% di Kanada, dan 2,7% di Singapura. Diperkirakan kalau separuh dari seluruh laki-laki yang ada di dunia akan mengalami gejala prostatitis sepanjang hidupnya (Mochtar, 2015)

Etiologi atau penyebab dari prostatitis antara lain :

1) Idiopatik

Beberapa kejadian prostatitis terkadang terjadi begitu saja tanpa diketahui penyebabnya, baik ditelusuri dari anamnesis kepada pasien ataupun setelah dilakukan pemeriksaan fisik.

2) Agent infeksius (bakteri, fungi, mikoplasma)

Infeksi biasa terjadi akibat dari bakteri yang berasal dari usus atau melalui aliran darah yang telah menempuh perjalanan dari infeksi lain di dalam tubuh. Hal yang dapat memicu terjadinya infeksi adalah kerusakan pada prostat itu sendiri, misalnya pada luka setelah operasi prostat dilakukan.

3) Striktur uretra

Striktur uretra merupakan kondisi medis yang ditandai oleh penyempitan abnormal uretra, saluran yang mengalirkan urin dari kandung kemih keluar dari tubuh. penyempitan saluran uretra ini dapat memicu terjadinya refluks urin ataupun penumpukan urin pada saluran uretra, sehingga dapat menyebabkan peradangan pada organ sekitar uretra seperti pada prostat akan terjadi prostatitis.

4) Hyperplasia prostat

Terjadinya hyperplasia kelenjar prostat akan menginduksi terjadinya inflamasi pada kelenjar prostat, sehingga dapat memicu terjadinya prostatitis (Mochtar, 2015).