

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 LATAR BELAKANG

Hiperplasia prostat jinak atau *Benign Prostate Hyperplasia* (BPH) merupakan kondisi non malignansi dimana terjadinya hiperplasia sel-sel epitel dan sel-sel stromal pada kelenjar prostat. Kelenjar prostat merupakan salah satu organ genital internal yang berada di bagian bawah kandung kemih, di depan rektum, dan mengelilingi uretra pars prostatika. Volume prostat akan meningkat seiring bertambahnya usia dan peningkatan volume ini akan menjadi semakin signifikan berupa 25 ml pada pria berusia 30 tahun dan 35-45 ml pada pria berusia 70 tahun. BPH umum terjadi pada pria paruh baya dan lanjut usia, kondisi ini ditemukan pada sekitar 8% pria pada usia 40 tahun dan ditemukan pada 90% pria berusia 90 tahun ke atas (Scher and Eastham, 2018). Menurut data *Global Burden of Disease* 2019, kasus BPH dari tahun 1990 hingga 2019 mengalami peningkatan sebanyak 105,7% (Lee, Chan and Lai, 2017).

Berdasarkan hasil survei Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2018, di Indonesia BPH menjadi penyakit urologi terbanyak urutan kedua setelah batu saluran kemih. Sebanyak 50% pria di Indonesia yang berusia 50 tahun menderita BPH (Kemenkes RI, 2018). Survei nasional dari Amerika Serikat melaporkan prevalensi BPH meningkat sebesar 25% pada pria berusia > 50 tahun (Lulic *et al.*, 2021). Studi epidemiologi telah melaporkan beberapa faktor risiko potensial BPH, antara lain obesitas, pola makan, merokok, konsumsi alkohol, dan kurangnya aktivitas fisik. Namun, sebagian besar bukti untuk asosiasi tersebut masih belum konsisten dan tidak meyakinkan (Lee, Chan and Lai, 2017; Russo *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2022).

BPH dapat menyebabkan gangguan gejala klinis yang diakibatkan oleh penambahan volume prostat. Perubahan fisiologis prostat akan mengakibatkan penderita mengalami kombinasi peningkatan resistensi uretra, kontraksi detrusor yang tidak normal, serta kekuatan dan tekanan aliran urin yang berkurang. Gejala umum BPH termasuk kesulitan buang air kecil dan nokturia, yang memiliki efek negatif signifikan terhadap kualitas hidup dan fungsi seksual. BPH sering kali diremehkan dan kurang terdiagnosis. Jika pasien tidak diobati tepat waktu, hal ini dapat menyebabkan komplikasi serius, seperti retensi urin, insufisiensi ginjal, dan gagal ginjal (Zhou *et al.*, 2019).



reptor ditemukan homogen dalam jaringan prostat yang terdiri dari 3 subtipe.  $\alpha$ -adrenoseptor yaitu  $\alpha$ 1a/A,  $\alpha$ 1b/B,  $\alpha$ 1d/D teridentifikasi secara molekular dan t dalam jaringan stroma prostat, didominasi oleh subtipe  $\alpha$ 1a sebanyak 70% dari asi reseptor  $\alpha$ 1. Empat isoform  $\alpha$ 1-A telah diidentifikasi yaitu  $\alpha$ 1a/A-1,  $\alpha$ 1a/A-2,

$\alpha$ 1a/A-3,  $\alpha$ 1a/A-4. Jumlah  $\alpha$ 1a/A-1 paling banyak terkonsentrasi dalam leher buli, kapsul dan stroma prostat juga uretra.<sup>4,6-9</sup> Hambatan pada reseptor  $\alpha$ -adrenergik ini tidak hanya berefek pada otot polos prostat saja namun pada keseluruhan otot polos vaskuler sehingga dapat menimbulkan keluhan pusing dan hipotensi sekunder oleh karena menurunnya resistensi perifer melalui dilatasi vena dan arteri. Hal ini dapat berdampak besar terutama pada pasien-pasien urologi yang disertai dengan komorbiditas. (Lowe FC, 2018).

$\alpha$  -blocker yang digunakan secara umum untuk penderita BPH-LUTS saat ini adalah jenis  $\alpha$ 1-selektif diantaranya terazosin (Hytrin®), doxazosin (Cardura®, Cardura® XL), tamsulosin (Harnal®), naftopidil (Flivas®), alfuzosin (Uroxatral®), dan silodosin (Urief®). Tamsulosin mempunyai spesifisitas yang tinggi pada reseptor  $\alpha$ 1a dibanding dengan  $\alpha$ 1b. Uji klinis jangka pendek menyatakan tamsulosin meningkatkan Qmax sebesar rata-rata 1,5ml/s dan menurunkan skor AUA-SI (American Urological Association-Symptom Index) sebanyak >35%. Tamsulosin dapat ditoleransi dengan baik dan efek samping sebanyak 21%, antara lain pusing (14,9%), gangguan ejakulasi (8,4%).<sup>3</sup> Shibata mengukur afinitas ikatan silodosin pada  $\alpha$ 1A manusia yang diklon secara in vitro menggunakan sel ovarium hamster. Silodosin memiliki afinitas terhadap reseptor subtype  $\alpha$ 1A sebanyak 600 kali dibandingkan dengan  $\alpha$ 1B, dan kira-kira 60 kali dibandingkan  $\alpha$ 1D menunjukkan afinitas silodosin selektif terhadap  $\alpha$ 1A. 57 Afinitas tamsulosin lebih rendah daripada silodosin, lima dan tiga kali pada masing-masing  $\alpha$ 1A dibanding  $\alpha$ 1B dan  $\alpha$ 1D. Penelitian menunjukkan silodosin 8 mg terbukti meningkatkan skor IPSS -6,5 dan -3,6 poin ( $p < 0,001$ ), memperbaiki Qmax sebanyak +2,2mL/s dibandingkan kelompok placebo +1,2 mL/s ( $p = 0,006$ ), namun penggunaan silodosin berkaitan dengan tingginya kejadian gangguan ejakulasi (>22%). Penelitian lanjut diperlukan untuk menjelaskan efek relatif gangguan ejakulasi dibandingkan antagonis selektif lain. Efek samping terhadap vaskuler, termasuk hipotensi ortostatik lebih rendah (<3%) oleh karena afinitasnya yang rendah pada pembuluh darah. Keluhan pusing dan nyeri kepala juga dilaporkan lebih rendah. 3,10,11 Oleh karena itu penelitian ini dibuat untuk menilai efikasi pemberian silodosin melalui IPSS dan Qmax dibandingkan secara head to head dengan tamsulosin serta efek sampingnya terhadap gangguan ejakulasi.

Pedoman untuk mengevaluasi obstruksi saluran kemih bawah adalah dengan menggunakan sistem skoring gejala. Salah satu sistem skoring yang umum digunakan adalah *International*



*Score* (IPSS) yang dikembangkan oleh *American Urological Association* darisasi oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). Skor ini digunakan untuk nitor kualitas hidup pasien BPH. Terapi farmakologis diberikan kepada pasien >7. Terapi untuk LUTS akibat BPH bertujuan untuk meredakan gejala dengan

cara meningkatkan aliran urin dan, dalam jangka panjang, bertujuan untuk mengurangi gangguan LUTS, mencegah retensi urin mendadak, serta menghindari risiko komplikasi yang mungkin timbul (Nugroho, 2019).

Studi yang membandingkan efikasi *alpha-1-adrenergic blocker* (tamsulosin) dengan Silodosin terhadap keluhan LUTS pasien BPH masih belum banyak dilakukan di Indonesia. Topik ini sangat penting untuk didalami karena dapat memberikan wawasan baru dalam pengelolaan LUTS akibat BPH, khususnya dalam menentukan terapi yang paling efektif. Berdasarkan latar belakang penelitian yang dijelaskan di atas, penulis sangat tertarik untuk meneliti efektifitas pemberian *alpha-1-adrenergic blocker* (tamsulosin) dibandingkan dengan Silodosin terhadap keluhan LUTS pasien BPH di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RS Universitas Hasanuddin Makassar.

## 1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, peneliti menyusun rumusan masalah penelitian ini sebagai berikut:

Bagaimanakah efektifitas pemberian *alpha-1-adrenergic blocker* (tamsulosin) dibandingkan (silodosin) terhadap keluhan LUTS pasien BPH di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RS Universitas Hasanuddin Makassar?

## 1.3 TUJUAN PENELITIAN

### 1.3.1 TUJUAN UMUM

Untuk mengetahui efektifitas pemberian *alpha-1-adrenergic blocker* (tamsulosin) dibandingkan (Silodosin) terhadap keluhan LUTS pasien BPH di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RS Universitas Hasanuddin Makassar.

### 1.1.2 TUJUAN KHUSUS

Tujuan khusus penelitian yang akan dilakukan adalah:

1. Untuk mengetahui efikasi *alpha-1-adrenergic blocker* (tamsulosin) dibandingkan dengan (Silodosin) terhadap IPSS *score* pasien BPH di RSUP Wahidin do dan RS Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Untuk mengetahui efikasi *alpha-1-adrenergic blocker* (tamsulosin) dibandingkan dengan terhadap hasil uroflowmetri pasien BPH di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan itas Hasanuddin Makassar.



3. Untuk mengetahui efek samping *alpha-1-adrenergic blocker* (tamsulosin) dibandingkan dengan (Silodosin) terhadap gejala disfungsi ereksi melalui skor *International Index of Erectile Function* (IIEF)

## **1.4 MANFAAT PENELITIAN**

### **1.1.1 MANFAAT TEORITIS**

Menambah khasanah ilmu pengetahuan mengenai terapi yang paling efektif dalam pengelolaan LUTS akibat BPH.

### **1.4.1 MANFAAT PRAKTIS**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan rekomendasi terapi yang lebih tepat untuk pasien BPH, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.



## **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

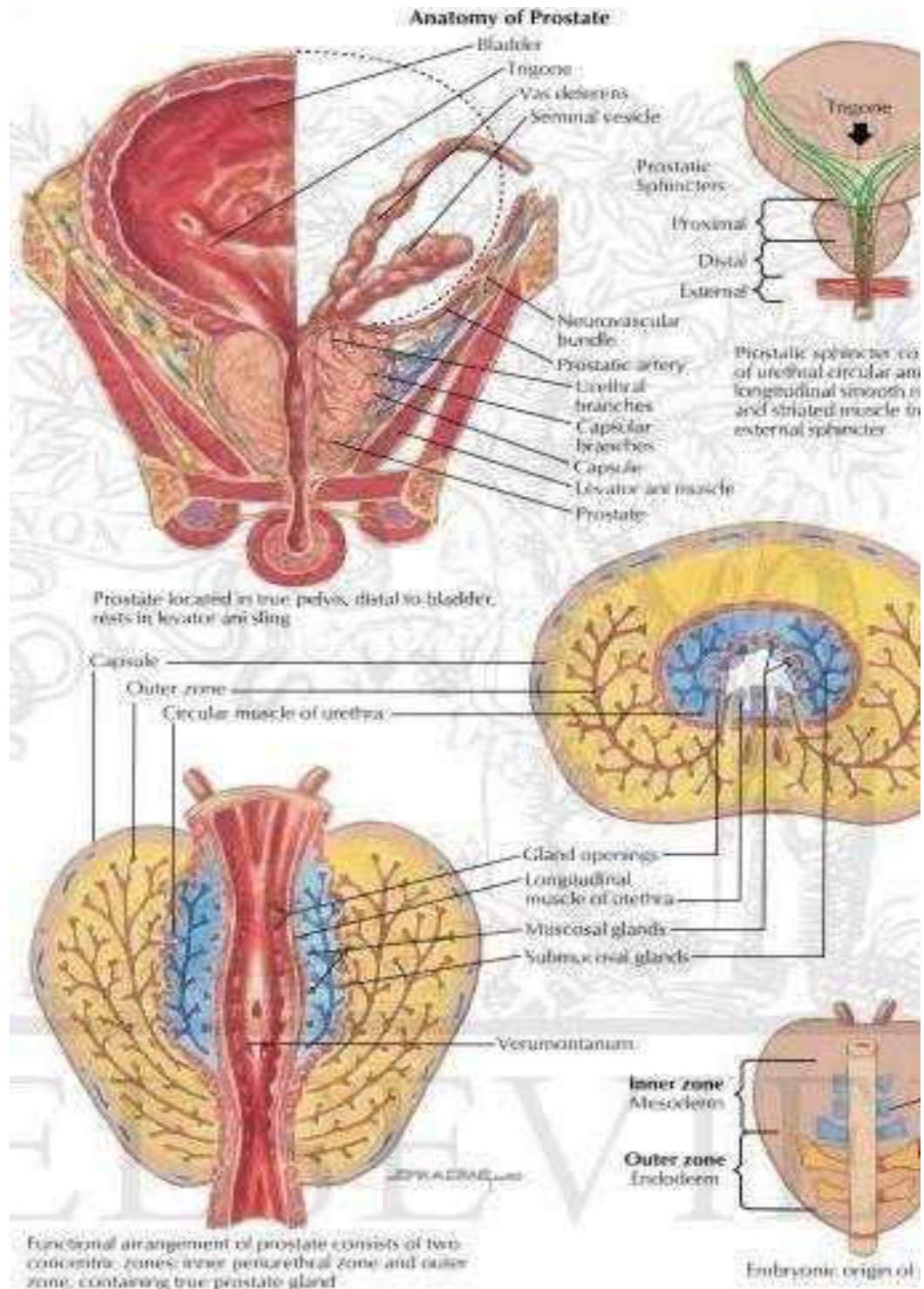
### **2.1 BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA/ BPH**

*Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH), secara terminologi medis dikenal sebagai Hiperplasia Prostat Jinak, adalah kondisi patologis yang ditandai dengan proliferasi non-neoplastik pada kelenjar prostat. Kondisi ini menyebabkan bertambahnya jaringan epitelial serta stroma fibromuskular, khususnya di zona transisi dan sekitar uretra prostat. Proses hiperplastik ini berlangsung secara gradual dan menyebabkan manifestasi klinis obstruksi aliran urin. Sejalan dengan itu, BPH sering kali berkorelasi dengan peningkatan volume prostat dan dapat menyebabkan varietas gejala pada saluran kemih bawah yang dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien. Meskipun BPH terjadi karena peningkatan ukuran kelenjar, proses ini bersifat jinak dan tidak terkait dengan transformasi maligna (Scher and Eastham, 2018).

### **2.2 ANATOMI PROSTAT**

Prostat merupakan glandula fibromuskular yang padat dengan konfigurasi mirip kerucut terbalik, posisi dasarnya berada di atas dan mengitari leher vesika urinaria sedangkan puncaknya terletak di dekat sfinkter uretra eksternal. Struktur ini ditemukan tepat di bawah vesika urinaria dan mengepung uretra proksimal di wilayah panggul inferior. Glandula prostat dikelilingi oleh kapsul fibrosa yang mengandung jaringan saraf dan pembuluh darah, serta dikelilingi oleh lapisan viseral fascia pelvik. Interaksi prostat dengan struktur anatomi di sekitarnya meliputi sisi anterior yang berdampingan dengan bagian posterior simfisis pubis, dipisahkan oleh jaringan adiposa retro-pubik dan pleksus vena prostatik. Sisi posterior berdekatan dengan rektum dan dibatasi oleh fascia Denonvilliers. Di bagian inferior, otot sfinkter uretra eksternal yang terletak di bawah prostat, membungkus uretra dan berperan dalam mengatur proses ejakulasi serta aliran urine. Secara lateral, prostat berhubungan dengan otot levator ani yang terletak di dasar panggul dan tertutup fascia endopelvik (McLaughlin *et al.*, 2005; Henry *et al.*, 2018).





Gambar 2. 1 Anatomi Kelenjar Prostat (Netter, 2018)



Prostat dibagi menjadi lima lobulus: dua lobulus anterior dan posterior, serta dua sebuah lobulus median. Secara praktis, prostat didefinisikan memiliki dua yang terletak di sisi kanan dan kiri serta sebuah lobulus median. Dari perspektif

histologis, prostat terdiri dari tiga zona anatomi yang distingtif. Zona tengah mengonstitusi basis glandula yang mengitari ductus ejaculatorius. Zona perifer mendominasi struktur prostat dengan kontribusi sekitar 70% dari total massa kelenjar, mengelilingi mayoritas zona sentral dan meluas ke bagian distal dari uretra prostatik. Zona transisi merupakan area kelenjar yang lebih kecil, mengitari uretra di antara vesika urinaria dan verumontanum. Ada juga wilayah yang ditandai sebagai stroma fibromuskular anterior dalam prostat, di mana zona ini tidak terbentuk dari jaringan kelenjar tetapi terdiri dari jaringan otot dan fibrosa yang mengepung bagian bawah prostat (McLaughlin *et al.*, 2005; Henry *et al.*, 2018).

Kelenjar prostat memiliki beberapa struktur tubular yang lewat di dalamnya, meliputi uretra proksimal dan dua saluran ejakulasi. Duktus ejakulasi memasuki prostat segera setelah keluar dari vesikula seminalis. Kedua saluran ini berjalan dari posterior dan lateral ke medial dan inferior. Mereka berakhir di uretra dalam kelenjar prostat di daerah yang disebut colliculus seminalis. Perdarahan prostat Sebagian berasal dari suplai darah kandung kemih karena kelenjar prostat memiliki hubungan anatomis yang erat dengan kandung kemih. Arteri vesikalis inferior adalah suplai darah utama untuk prostat. Selain itu, prostat juga menerima suplai darah dari arteri rectalis media dan pudenda interna. Vena di sekitar prostat membentuk pleksus prostat yang mengalir ke vena iliaka internal. Prostat mengalir ke kelenjar getah bening iliaka internal. Untuk persarafan, kelenjar prostat menerima persarafan melalui serat otonom dari pleksus hipogastrika inferior, menerima masukan simpatik dari saraf hipogastrik. Input parasimpatis berasal melalui saraf panggul. Baik pleksus hipogastrik dan pelvis memberikan input sensorik untuk prostat (McLaughlin *et al.*, 2005; Henry *et al.*, 2018).

## 2.3 PATOGENESIS DAN PATOFISIOLOGI BPH

### 2.3.1 Genetik

Genetik dan faktor keturunan mempengaruhi berbagai proses penyakit dan perannya dalam BPH. Pengaruh herediter untuk perkembangan BPH telah ditunjukkan dalam peningkatan risiko relatif sebanyak 3,3x pada pasien kembar monozigot dibandingkan kembar dizigotik dan peningkatan risiko kejadian pada saudara kandung dengan penyakit BPH onset dini .

### 2.3.2 Androgen



Androgen, terutama metabolit testosteron, memegang peranan kunci dalam evolusi prostat. Mekanisme aksi androgen primer berlangsung melalui mekanisme membran reseptor androgen (AR) memainkan peranan utama. Reseptor ini sebagian besar terletak dalam sel epitelial luminal dan dalam jumlah yang lebih sedikit pada sel stroma

prostatik. Terdapat peningkatan ekspresi AR pada kondisi BPH jika dibandingkan dengan jaringan prostat normal. Aktivitas reseptor androgen ini dipotensiasi oleh koaktivator yang berinteraksi dengan berbagai domain reseptor termasuk N-terminal, pengikat DNA, dan/atau domain pengikat ligand (Devlin, Simms and Maitland, 2021).

Androgen berperan dalam diferensiasi dan juga proliferasi prostat. Proliferasi prostat melewati 3 gelombang pertumbuhan. Gelombang pertama terjadi selama kehidupan janin, yang kedua terjadi selama masa pubertas, dan yang terakhir dimulai pada usia paruh baya dan berlanjut sepanjang penuaan. Berbeda dengan kebanyakan organ, prostat terus tumbuh selama masa dewasa. Setelah usia dewasa awal volumenya tetap stabil namun mulai membesar pada usia paruh baya dan terus membesar pada periode lanjut usia. Namun, pada gelombang ketiga pertumbuhannya cukup berbeda dari 2 gelombang sebelumnya dimana proliferasi hanya mempengaruhi zona transisi, sedangkan pada gelombang sebelumnya, perofilerasi terjadi pada seluruh kelenjar. Selain itu, pada 2 gelombang sebelumnya, pertumbuhan terjadi beriringan dengan peningkatan fisiologis testosteron yang bersirkulasi, sedangkan gelombang ketiga terjadi beriringan dengan awal penurunan testostosterone terkait usia (Devlin, Simms and Maitland, 2021).

### **2.3.3 Estrogen**

Pada penderita dengan disfungsi metabolik, volume jaringan adiposa yang lebih besar dapat menyebabkan peningkatan konversi aromatase dari androgen menjadi estrogen. Hal ini dikombinasikan dengan penurunan sekresi testostosterone yang mengubah keseimbangan antara dua hormon seks, yang dapat menyebabkan peningkatan volume prostat. Selain itu, pada pria yang menua, kadar androgen serum menurun, sementara kadar estrogen tetap konstan atau sedikit menurun,



menghasilkan peningkatan rasio estrogen:androgen. Hal ini mungkin signifikan dalam perkembangan BPH (Devlin, Simms and Maitland, 2021).

#### **2.3.4 Inflamasi**

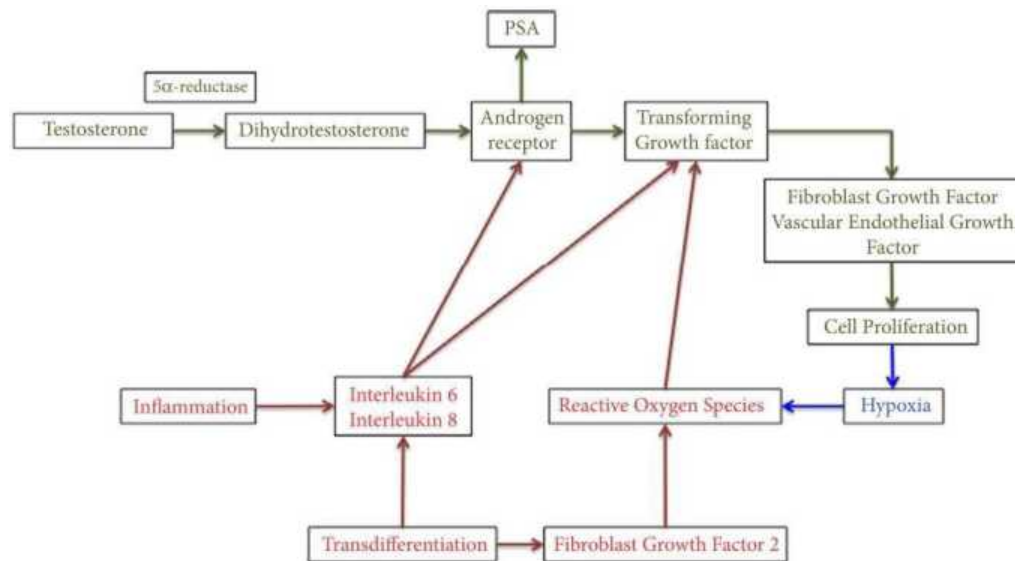
Perubahan hormon seksual memegang peranan penting dalam patogenesis BPH, akan tetapi proses tersebut lebih cenderung memainkan peran dalam pemeliharaan keadaan hiperplastik ketimbang sebagai agen pemicu utama. Premis ini memicu pengembangan teori-teori alternatif seperti peran inflamasi dan elemen- elemen pertumbuhan. Pemicu primer dari reaksi inflamatori masih menjadi misteri, namun terdapat berbagai hipotesis termasuk kontaminasi bakterial (seperti oleh *Escherichia coli*) atau viral (misalnya human papillomavirus, herpes simplex), modifikasi hormonal, faktor nutrisi, reaksi autoimunitas, serta refluks urin ke dalam duktus prostatikus. Stimulasi ini mengakibatkan aktivasi sel T yang spesifik, yang mengeluarkan sitokin dan interleukin (ILs). ILs ini mempunyai peran dalam kerusakan seluler, contohnya adalah peningkatan ekspresi IL-15 pada sel stroma, IL-17 dari sel T, interferon-gamma pada sel basal dan stroma, serta IL-8 pada sel epitel. IL-8 dianggap krusial sebab memprovokasi produksi FGF-2, yang telah diidentifikasi sebagai mitogen yang poten bagi sel stroma dan epitel. Rantai reaksi aktivasi limfosit, pelepasan sitokin, dan hiperplasia yang dipicu oleh faktor pertumbuhan ini menimbulkan suatu siklus otonom, yang menghasilkan kondisi inflamasi berkelanjutan dan peningkatan progresif dalam volume kelenjar prostat (Devlin, Simms and Maitland, 2021).

Prostat dicirikan oleh jaringan imunokompeten terorganisir yang mencakup beberapa sel imunokompeten, termasuk limfosit, makrofag, dan granulosit yang bersama-sama membentuk jaringan Prostate-associated lymphoid tissue (PALT). Pada prostat, respons terhadap agen infeksi diwakili oleh aktivasi PALT. Namun, PALT yang teraktivasi memiliki potensi untuk membentuk respon imun kronis, yang bertahan bahkan ketika agen proinflamasi utama telah dihilangkan. Prosesnya dimulai dengan perluasan infiltrasi limfosit T helper 1 (Th1) di dalam PALT sebagai respons terhadap stimulus proinflamasi akut, seperti infeksi bakteri (Devlin, Simms and Maitland, 2021).



### 2.3.5 Reseptor Androgen dan Faktor Pertumbuhan

Faktor pertumbuhan berperan dalam proses proliferasi ataupun apoptosis. Faktor pertumbuhan yang terlibat pada prostat meliputi keratinocyte growth factor (KGF), epidermal growth factor (EGF), fibroblast growth factor (FGF) dan Insulin-like growth factor (IGF), yang semuanya mendorong proliferasi; sedangkan TGF-1 mendorong terjadinya apoptosis. Di dalam prostat, faktor pertumbuhan biasanya dilepaskan oleh sel stroma dan mempertahankan homeostasis seluler prostat melalui jalur autokrin dan parakrin, seperti yang terlihat pada tahap paling awal perkembangan prostat manusia, di mana faktor stroma menentukan nasib sel. Perubahan keseimbangan homeostasis seluler merupakan inti dari perkembangan BPH. Aktivasi AR menyebabkan peningkatan faktor pertumbuhan yang bertanggung jawab dalam proliferasi seperti yang ditemukan dimana fibroblas penderita BPH yang mengekspresikan AR mengekspresikan FGF-2 dan FGF-7 secara berlebihan. TGF-b1 menginduksi diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas di stroma dan mengatur respons sel epitel terhadap IGF-1 yang dimediasi oleh sumbu sel stroma-epitel, menghasilkan hiperplasia yang terkait dengan BPH (Devlin, Simms and Maitland, 2021).



Gambar 2. 2 Patofisiologi Hiperplasia Sel Prostat dan BPH (Devlin, Simms and Maitland, 2021).



Sign Prostatic Hyperplasia (BPH) menggambarkan proses proliferasi sel prostat, itu, atau disfungsi berkemih akibat pembesaran prostat dan obstruksi saluran ini. Secara histologis,

BPH menggambarkan proses proliferasi stroma dan epitel kelenjar prostat. BPH terjadi akibat pembesaran di zona periuretra dan zona transisi prostat. Proporsi relatif hiperplasia stroma dan epitel sangat bervariasi pada pria dengan BPH klinis. Dalam kelompok 26 pria dengan BPH, komposisi sel hiperplasia pada jaringan ikat berkisar pada 16,1% hingga 56,1%, pada otot polos berkisar 20,2% hingga 59,3%, pada epitel berkisar 4,3% hingga 24,8%, dan di lumen epitel sebesar 5,3% hingga 21,9% (Devlin, Simms and Maitland, 2021).

Patogenesis obstruksi aliran urin pada pasien yang menderita BPH dikaitkan dengan elemen-elemen statis dan dinamis. Faktor statis berasal dari ekspansi prostat yang memberikan tekanan terhadap uretra prostatitis dan ostium vesika urinaria, sedangkan faktor dinamis berkaitan dengan tonus kontraksi muskulatur lisa prostat. Dimensi prostat tidak selalu korelatif dengan intensitas simptomatologi atau derajat obstruksi aliran urin. Meski ukuran prostat tidak secara eksplisit menandakan tingkat keparahan LUTS, terdapat indikasi bahwa volumenya berkorelasi dengan risiko manifestasi retensi urin akut (Devlin, Simms and Maitland, 2021).

Dalam kaitannya dengan aspek hiperplasia prostat, riset yang dilakukan oleh Lepor dan rekan-rekannya mengungkapkan bahwa proporsi stroma terhadap epitel lebih dominan pada individu yang menunjukkan gejala BPH, yang menandakan bahwa struktur seluler dari kelenjar intraprostatik, terutama zona transisi, bisa jadi merupakan faktor determinan signifikan dalam patofisiologi BPH secara klinis. Di samping itu, mengingat neurotransmitter utama untuk reseptor adrenergik tipe 1 adalah norepinefrin, peningkatan inervasi adrenergik merupakan mekanisme tambahan yang dipertimbangkan berperan dalam patofisiologi BPH. Akan tetapi, penelitian lain menyarankan bahwa bukan peningkatan inervasi adrenergik yang menjadi penyebab utama, sehingga disimpulkan bahwa densitas muskulatur lisa prostat tidak secara langsung berhubungan dengan tingkat keparahan LUTS atau eskalasi simptomatik pada laki-laki yang mengalami BPH dalam konteks klinis bakteri (Devlin, Simms and Maitland, 2021).

PSA diproduksi dari sel epitel kelenjar prostat sebagai reaksi terhadap aktivasi reseptor androgeniknya. PSA serum memprediksi tidak hanya pertumbuhan prostat di masa depan, tetapi juga perubahan gejala, gangguan, gangguan aktivitas sehari-hari dan laju aliran urin maksimum. Demikian pula, PSA serum serta volume prostat ditemukan sebagai prediktor perkembangan gejala bakteri (Devlin, Simms and Maitland, 2021).



## ESTASI KLINIS BPH

gan BPH dapat mengalami gejala seperti aliran urin yang buruk, frekuensi, urin s, *dribbling* (menetes) pasca berkemih dan nokturia (*voiding* LUTS). Terkadang

gejala sulit dibedakan dari *Storage* LUTS, yang meliputi urgensi, frekuensi, nokturia, dan inkontinensia sesekali (paling sering karena aktivitas kandung kemih yang berlebihan, bukan akibat dari pembesaran prostat).

## **2.5 DIAGNOSIS BPH**

### **2.5.1 Anamnesis**

Pada individu yang didiagnosis dengan BPH, pengambilan anamnesis secara rinci terkait dengan manifestasi klinis dan periode gejala, histori medis terkait sistem urogenital, adanya kondisi neurologis yang berdampak, komorbiditas yang relevan, catatan penggunaan farmasi serta faktor-faktor terkait gaya hidup dan stres perlu dilakukan. Dalam penilaian simptomatik pasien, terdapat standar baku yang digunakan untuk mengklasifikasikan gejala, di mana Indeks Gejala Prostat Internasional (IPSS) yang dikembangkan oleh Asosiasi Urologi Amerika (AUA) dan telah distandarisasi oleh WHO, sering diaplikasikan sebagai acuan umum. Kesimpulan dari skoring IPSS dibagi menjadi tiga yaitu gejala ringan (0-7), gejala sedang (8-19), dan gejala berat (20-35). Selain sistem ini, terdapat juga Skor The International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire for Male Lower Urinary Tract Symptoms (ICIQ-MLUTS), catatan harian berkemih dan Visual Prostatic Symptom Score (VPSS) dalam menilai gangguan saluran kemih bawah secara subjektif (Lerner *et al.*, 2021).

Obstruksi dianggap signifikan bila terdapat disfungsi berkemih. Tingkat keparahan gejala seperti yang sudah disebutkan dapat dinilai dengan IPSS dan indeks kualitas hidup (QoL). Indeks QoL lebih penting daripada IPSS dan skor QoL 3 ke atas dianggap mengganggu. Dengan demikian, tingkat keparahan BPH klinis dapat ditentukan berdasarkan stadium (Sasidharan *et al.*, 2022)



- Stadium I : Tidak ada obstruksi yang berarti dan tidak ada gejala yang mengganggu;
- Stadium II : Tidak ada obstruksi yang signifikan tetapi memiliki gejala yang mengganggu;
- Stadium III : Obstruksi signifikan terlepas dari gejala; dan
- Stadium IV : Komplikasi klinis BPH seperti retensi urin, hematuria berulang, infeksi saluran kemih, dan batu kandung kemih.

### 2.5.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan meliputi pemeriksaan status generalisata untuk mengetahui penyebab LUTS dan menyingkirkan diagnosis bandingnya, pemeriksaan status urologis yang mencakup pemeriksaan ginjal, kandung kemih, genitalia eksterna dan ingunal, serta pemeriksaan colok dubur. Pemeriksaan colok dubur tidak dapat diandalkan dalam menilai ukuran prostat dimana ukuran prostat yang dinilai melalui colok dubur sering lebih kecil dari ukuran prostat sebenarnya. Namun, terlepas dari kekurangan ini, penting untuk menilai prostat dalam hal bentuk, kesimetrisan, nodularitas, dan konsistensi karena beberapa pria ditemukan menderita kanker prostat berdasarkan kelainan kecil yang terdeteksi melalui colok dubur dalam hal kesimetrisan atau nodularitas. Colok dubur dapat membedakan volume prostat yang lebih kecil atau lebih besar dari 50 mL, namun sulit membedakan ukuran prostat dengan volume lebih dari 30 mL dengan >50 mL (Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI), 2021).

### 2.5.3 Pemeriksaan penunjang

Investigasi pendukung dalam kasus dugaan BPH termasuk analisis urin atau pemeriksaan dengan dipstick guna mengevaluasi keberadaan infeksi saluran urin (ISU), mikrohematuria, proteinuria, dan diabetes mellitus pada subjek dengan LUTS. Dilakukan pula evaluasi fungsi renal, penentuan kadar Prostate Specific Antigen (PSA), Uroflowmetri untuk penilaian objektif simptom LUTS, serta pemeriksaan volume residu urin setelah miksi. Analisis urin mampu mengidentifikasi kehadiran leukosit, nitrit, eritrosit/hemoglobin, dan glukosa. Keberadaan leukosit (aktivitas esterase leukosit) menandakan adanya infeksi pada saluran urin yang umumnya diinduksi oleh bakteri, dengan *Escherichia coli* sebagai agen etiologis dominan, dan ini bisa jadi merupakan penyebab eksklusif dari LUTS.

Bila terdeteksi leukosit atau aktivitas esterase leukosit yang positif, sampel urin seharusnya untuk dilakukan kultur urin (G.Jakse, C. Bouffieux, J. de Leval, 2013).



pecific antigen (PSA) juga penting dalam diagnosis banding. Pada pasien tanpa , tanpa prostatitis dan tanpa kanker prostat, PSA umumnya kurang dari 1 g/l. sering terlihat pada pasien setelah enukleasi transurethral adenoma/adenomata it dengan ukuran adenoma dan dalam studi awal yang menyelidiki kadar PSA

normal, banyak subjek mungkin memiliki adenoma prostat dengan berbagai ukuran tanpa gejala LUTS, yang menyebabkan PSA kurang dari 4 g/l masih diterima sebagai nilai normal. Pemeriksaan PSA serum harus bergantung pada usia pasien dan keadaannya. Pada pasien dengan harapan hidup yang diperkirakan kurang dari 10 tahun, dan/atau jika pengetahuan tentang kadar PSA tidak akan mengubah jenis intervensi terapeutik, pengukuran kadar PSA serum tidak direkomendasikan (G.Jakse, C. Bouffieux, J. de Leval, 2013). Uroflowmetri, yang merupakan metode pengukuran kecepatan aliran urin, diaplikasikan sebagai instrumen saringan untuk menilai serta mengukur tingkat efisiensi proses miksi dalam fase diagnosis awal serta periode pemantauan berkelanjutan. (Alrabadi *et al.*, 2020).

#### A. Pencitraan

Evaluasi ultrasonografi (USG), baik melalui pendekatan transabdominal maupun transrektal, pada kasus BPH hanya diindikasikan apabila terdapat kondisi seperti hematuria, infeksi saluran kemih (ISK), insufisiensi renal, volume residu urin yang signifikan, histori urolitiasis, atau riwayat operasi pada sistem urin. Penggambaran prostat dapat dilakukan menggunakan USG transabdominal (TAUS) atau USG transrektal (TRUS) untuk menentukan ukuran dan volume prostat (G.Jakse, C. Bouffieux, J. de Leval, 2013).

BPH klinis saat ini dapat didiagnosis dengan USG non-invasif dengan mengukur intravesical prostatic protrusion (IPP). IPP dinilai dalam potongan sagital dari kandung kemih penuh yang nyaman (sekitar 200 ml) dan dihitung jarak dalam mm dari tonjolan terdalam prostat secara tegak lurus ke dasar di lingkaran kandung kemih. Adenoma/adenomata prostat dapat dinilai berdasarkan IPP (grade 1:  $\leq 5$  mm, grade 2:  $>5$  mm–10 mm, dan grade 3:  $>10$  mm) dan volume prostat (a:  $\leq 20$  g, b:  $>20$  –40g, dan c:  $>40$ g) (Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI), 2021).

#### B. Uretrosistoskopi

Pemeriksaan ini dilakukan jika ada riwayat hematuria, striktur uretra, urethritis, trauma uretra, instrumentasi uretra, riwayat operasi uretra, BSK, atau kecurigaan kanker kandung kemih namun rekomendasi pemeriksaan ini lemah (G.Jakse, C. Bouffieux, J. de Leval, 2013).

#### C. Urodinamik

Pemeriksaan urodinamik dapat mendeteksi adanya *detrusor overactivity* (DO). Pada pria, DO dapat ditemukan pada 61% pasien dengan keluhan LUTS. Angka kejadian DO pada pasien LUTS adalah 11-40%. Untuk pasien dengan derajat dan stadium yang tidak sesuai, studi ini masih diperlukan untuk menilai obstruksi dan disfungsi detrusor yang kurang terkontrol. Pengobatan yang lebih invasif dipertimbangkan (G.Jakse, C. Bouffieux, J. de



## 2.4 TATALAKSANA BPH

### 1.1.1 Terapi Konservatif

Terapi konservatif dapat diberikan kepada penderita BPH yang memiliki skor IPSS di bawah 7 (keluhan termasuk ringan) berupa watchful waiting dan life style advice education. Pasien diberi penjelasan agar keluhan tidak bertambah buruk, seperti:

1. Tidak mengonsumsi kopi dan alkohol saat sudah makan dimalam hari
2. Makanan yang bisa memberi iritasi kandung kemih dikurangi (kopi dan coklat)
3. Membatasi pemakaian obat influenza yang memiliki kandungan fenilpropanolamin
4. Mengurangi makanan yang pedas dan juga asin
5. Tidak menghambat secara paksa saat ingin kencing

Pasien BPH diharapkan mengontrol secara berkala perubahan keluhan yang dirasakan. Dapat dinilai menggunakan IPSS, uroflowmetri dan volume residu urine. Jika keluhan bertambah lebih buruk, maka dapat dipertimbangkan untuk mencoba terapi yang lain.

#### 2.4.1 Medikamentosa

1.  $\alpha$ 1 blocker

Dalam praktik medis, agen farmakologis yang termasuk dalam kategori  $\alpha$ 1 blocker sering kali menjadi pilihan terapi lini pertama untuk mengatasi kelainan fungsi saluran kemih bagian bawah. Kategori obat ini mencakup berbagai senyawa seperti alfuzosin, silodosin, doxazosin, tamsulosin, dan terazosin. Mekanisme aksi utama dari  $\alpha$ 1 blocker adalah relaksasi otot polos di saluran kemih bagian bawah dan leher vesika urinaria, yang secara efektif mengurangi resistensi aliran urin dan memperbaiki gejala. Penggunaan obat-obatan ini telah terbukti efektif dalam mengurangi simptomatologi yang berkaitan dengan gangguan fungsi saluran kemih, termasuk pada pasien dengan Hiperplasia Prostat Jinak (BPH). Obat-obat dalam kelas  $\alpha$ 1 blocker ini bekerja dengan menghambat reseptor  $\alpha$ 1-adrenergik yang terdapat pada jaringan prostat dan leher kandung kemih, sehingga mengurangi tonus otot dan meningkatkan aliran urin. Selektivitas terhadap subjenis reseptor  $\alpha$ 1- adrenergik oleh berbagai obat dalam golongan ini dapat bervariasi, yang berkontribusi pada profil efikasi dan tolerabilitas masing-masing obat (Miernik and Gratzke, 2020).



ctase inhibitor

an obat  $5\alpha$ -reductase inhibitor kerja melakukan induksi pada proses apoptosis at lalu memperkecil volume prostat hingga 20 – 30%. Golongan obat 5ARI yang pasien BPH, yaitu finasteride dan dutasteride. Efek klinis Finasteride atau

dutasteride hanya akan muncul setelah 6 bulan. Finasteride diberikan ketika volume prostat melebihi 40 ml, dan dutasteride diberikan ketika volume prostat melebihi 30 ml. Efek samping dari pemberian finasteride atau dutasteride minimal dan termasuk disfungsi ereksi, penurunan libido, ginekomastia, atau munculnya bintik-bintik merah pada kulit (Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI), 2021).

### 3. Antagonis Reseptor Muskarinik

Farmakoterapi dengan menggunakan antagonis reseptor muskarinik beroperasi melalui mekanisme penghambatan interaksi pada reseptor muskarinik. Proses ini mengakibatkan penurunan aktivitas kontraksi dari sel otot polos yang terdapat di vesika urinaria. Di Indonesia, terdapat beberapa jenis obat antagonis reseptor muskarinik yang tersedia, antara lain fesoterodine fumarate, propiverine HCL, solifenacin succinate, dan tolterodine l-tartrate. Obat-obat ini efektif dalam mengatasi gejala yang berhubungan dengan penyimpanan urin atau storage LUTS yang meliputi urgensi miksi, frekuensi berkemih yang meningkat, dan nokturia. Penggunaan antimuskarinik bertujuan untuk meningkatkan kapasitas penyimpanan vesika urinaria dan mengurangi kejadian kontraksi detrusor yang tidak terkontrol. Dengan demikian, obat-obat ini berperan penting dalam mengoptimalkan kualitas hidup pasien yang mengalami gangguan fungsi kandung kemih bawah, khususnya pada kasus-kasus yang disertai dengan gejala hiperaktifitas detrusor (Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI), 2021).

### 4. Phospodiesterase 5 inhibitor

Golongan obat PDE5 inhibitor bekerja dengan cara meningkatkan konsentrasi dan memperpanjang aktivitas cGMP intraseluler, yang akan mengakibatkan berkurangnya tonus otot polos detrusor, prostat, dan uretra. Sediaan PDE5 Inhibitor di Indonesia ada 3 jenis yaitu sildenafil, vardenafil, dan tadalafil. Saat ini, hanya tadalafil 5 mg per hari yang disarankan untuk terapi LUTS (Miernik and Gratzke, 2020).

### 5. Terapi Kombinasi

Terapi kombinasi yang mengintegrasikan  $\alpha$ 1 blocker (seperti alfuzosin, doxazosin, tamsulosin) dan inhibitor  $5\alpha$ -reduktase (5ARI) seperti dutasteride atau finasteride, merupakan strategi terapeutik yang diarahkan untuk menghasilkan efek sinergis. Pendekatan ini



keunggulan masing-masing kelas obat untuk meningkatkan efikasi dalam gejala dan mencegah

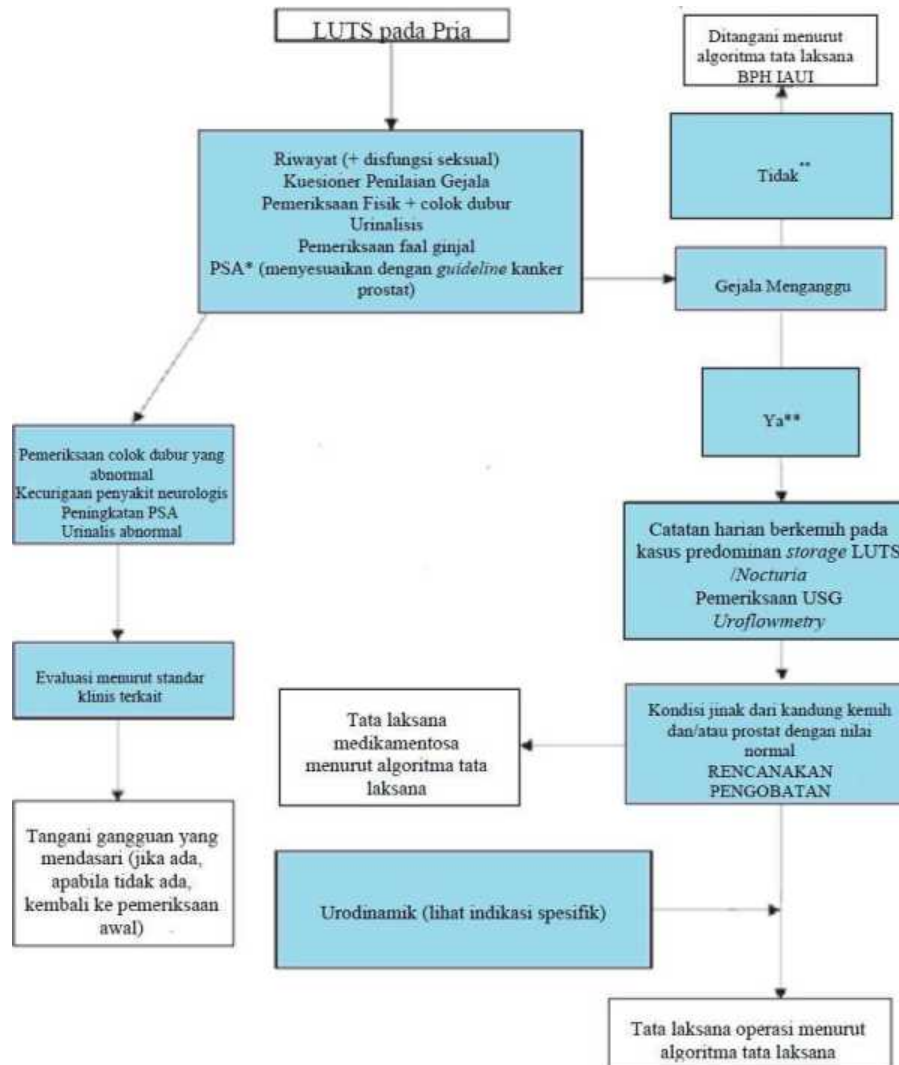
ondisi.  $\alpha$ 1 blocker, yang bekerja dengan mengendurkan otot-otot halus di prostat yang kemih, menunjukkan efikasi klinis yang cepat, biasanya dalam hitungan hari.

Sebaliknya, 5ARI, yang bertindak dengan mengurangi ukuran prostat melalui penghambatan enzim  $5\alpha$ -reduktase yang bertanggung jawab atas konversi testosteron menjadi dihidrotestosteron (DHT), memerlukan waktu yang lebih lama untuk menunjukkan efikasi klinis, biasanya dalam beberapa bulan (Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI), 2021).

Penggabungan kedua obat ini dalam terapi ditujukan untuk menangani berbagai aspek patofisiologi Hiperplasia Prostat Jinak (BPH). Sementara  $\alpha 1$  blocker memberikan relief gejala cepat, 5ARI mengurangi volume prostat dan memiliki efek jangka panjang dalam menurunkan risiko komplikasi BPH seperti retensi urin akut dan kebutuhan untuk intervensi bedah. Dengan demikian, terapi kombinasi ini menjadi pilihan strategis dalam mengelola BPH, khususnya pada kasus yang ditandai dengan prostat yang membesar secara signifikan. Data terbaru menunjukkan bahwa terapi kombinasi menawarkan hasil yang lebih baik daripada monoterapi dalam hal resiko retensi urin akut dan perawatan bedah potensial. Namun, terapi kombinasi juga dapat meningkatkan resiko efek samping. Terapi kombinasi ini dapat diberikan pada pasien dengan gejala LUTS sedang dan berisiko mengalami progresi (volume prostat besar, kadar PSA tinggi ( $>1,3$  ng/dl), lanjut usia). Untuk rencana pengobatan jangka panjang ( $>1$  tahun), kombinasi obat ini dapat diberikan (Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI), 2021).

Kombinasi  $\alpha 1$ - blocker dan PDE-5 Inhibitors. PDE5 inhibitor merupakan lini pertama untuk disfungsi ereksi. PDE5 inhibitor mensintesis molekul yang memblokir aksi degeratif dari PDE5. Terapi kombinasi tamsulosin dan tadalafil lebih baik dalam meningkatkan IIEF dan Qmax, tetapi tidak lebih baik untuk meningkatkan skor IPSS dan PVR dibandingkan monoterapi tamsulosin atau tadalafil saja. Kombinasi obat ini baik digunakan tanpa efek samping yang serius (Miernik and Gratzke, 2020).





Gambar 2. 3 Algoritma tatalaksana BPH (Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI), 2021).

## 6. Fitofarmaka

Fitofarmaka tidak direkomendasikan dari berbagai asosiasi urologi internasional sebagai tatalaksana pada BPH. Kemungkinan fitofarmaka bekerja sebagai: anti-estrogen, antiandrogen, mengecilkan kadar SHBG, bFGF dan EGF, mengganggu metabolisme prostaglandin, memiliki efek anti inflammasi, menurunkan outflow resisten, dan memperkecil ukuran prostat. Diantara fitofarmaka yang banyak dipasarkan adalah *Serenoa repens* (Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI), 2021).



yang terjadi secara berulang, hematuria makroskopik yang berulang, keberadaan kalkulus vesika urinaria, penurunan fungsi renal, serta adanya perubahan patologis pada vesika urinaria. Pembedahan pada BPH biasanya bertujuan untuk mengurangi obstruksi aliran urin yang disebabkan oleh pembesaran prostat. Beberapa jenis prosedur bedah yang mungkin dilakukan termasuk transurethral resection of the prostate (TURP), laser therapy, atau prostatectomy tergantung pada ukuran prostat dan kondisi kesehatan pasien secara keseluruhan. Keputusan untuk melakukan tindakan pembedahan harus mempertimbangkan baik manfaat maupun risiko yang terkait, serta mengkonsultasikan dengan pasien mengenai harapan dan hasil yang dapat dicapai. Pembedahan biasanya diindikasikan ketika terapi medis tidak memberikan hasil yang memuaskan atau ketika komplikasi yang berkembang telah mengancam kesehatan pasien secara signifikan (Devlin, Simms and Maitland, 2021).

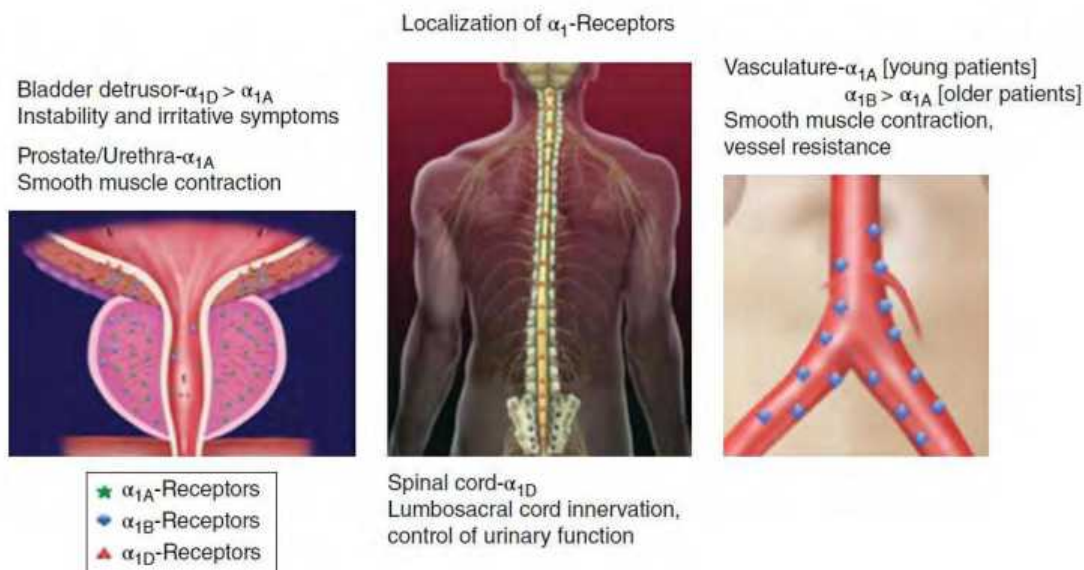
## 2.5 Terapi *alpha blocker* pada LUTS

Salah satu pendekatan farmakologis utama dalam tata laksana LUTS akibat BPH adalah penggunaan obat golongan  $\alpha_1$ -adrenergic receptor antagonists atau yang lebih dikenal sebagai alpha-blocker. Penggunaan antagonis  $\alpha_1$ -adrenoseptor dalam penanganan LUTS pada BPH pertama kali ditemukan oleh Marco Caine. Pada pertengahan tahun 1980 pengetahuan mengenai heterogenitas  $\alpha_1$ -adrenoseptor ditemukan sehingga membuka kesempatan untuk memanfaatkan selektivitas  $\alpha_1$ - adrenoseptor untuk meminimalisir aktivitas di jaringan lain. Pada tahun 1990 dibentuklah sebuah konsensus terminologi  $\alpha_1$ -adrenoseptor yang dapat memfasilitasi identifikasi sub tipe  $\alpha_1$ - adrenoseptor pada beberapa jaringan khususnya prostat.  $\alpha_1$ -adrenoseptor ditemukan dalam jaringan prostat menggunakan ikatan iodium  $\alpha_1$ -antagonis *radioligand*, dimana 85% berada dalam fibromuskuler dan 15% dalam epitel kelenjar. Rasio perbandingan sub tipe  $\alpha_1$ -A,  $\alpha_1$ -B,  $\alpha_1$ -D sebesar 85:1:14 pada sampel hiperplasia prostat. (Lowe FC, 2004)

Berdasarkan analisa farmakologis didapatkan korelasi yang jelas antara afinitas  $\alpha_1$ -reseptor dengan efikasi terhadap otot polos prostat.  $\alpha_1$  Adrenergic Receptor (AR) termasuk kelompok G protein-couple receptor super family. Heterotrimeric G protein mengaktifasi fosfolipase C (PLC), selanjutnya mempengaruhi phosphatidylinositol 4,5- $\text{IP}_2$ ) yang akan meningkatkan kadar inositol triphosphate (IP3) dan DAG). Proses ini disebut aktivasi enzim protein kinase C, selanjutnya aksi dengan calcium channels pada endoplasmik dan sarkoplasmik juga terjadi perubahan kalsium dalam sel.28 Efek spesifik pada  $\alpha_1$  AR



terutama terhadap kontraktilitas otot polos, terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah, relaksasi prostat, leher buli (Gambar 2.4)



Gambar 2. 4 Distribusi  $\alpha_1$ -adrenoseptor dalam tubuh manusia (Chapple CR, Tubaro A, 2014)

Reseptor  $\alpha_1a$ ,  $\alpha_1b$  dan  $\alpha_1d$  masing-masing terdapat dalam prostat namun dari ketiganya reseptor yang paling dominan terekspresi dalam otot polos prostat adalah  $\alpha_1a$ , terutama terkonsentrasi di dalam leher buli, kapsul prostat, stroma fibromuskular dan uretra. Stimulasi dari adrenoseptor ini menghasilkan tingginya resistensi pancaran kencing. Lebih jauh lagi stimulasi terhadap aferen  $\alpha$  reseptor di spinal cord akan meningkatkan refleks berkemih. Blokade terhadap  $\alpha_1a$  mengurangi tonus otot polos prostat dan refleks frekuensi berkemih (Tabel 1).

| Subtipe Reseptor | Distribusi                          | Efek terhadap blocade reseptor                                |
|------------------|-------------------------------------|---|
| $\alpha_1a$      | Stroma prostat, kapsul              | Menurunkan tonus dalam prostat dan buli                       |
|                  | Leher buli                          | Tidak berefek terhadap kontraksi buli                         |
| $\alpha_1b$      | Epitel prostat, otot polos vaskuler | Relaksasi otot polos vaskuler                                 |
|                  | Stroma prostat, otot polos vaskuler | Menurunkan tonus dalam prostat, relaksasi otot polos vaskuler |



*reseptor alpha dan efek terhadap blokade (Kaplan SA. 2004)*

Prostat, buli dan *spinal cord* adalah target krusial bagi  $\alpha_1$  reseptor antagonis. Selektivitas terhadap  $\alpha_{1a}$  dan atau  $\alpha_{1d}$  terhadap  $\alpha_{1b}$  berarti penting dalam hal uroselektivitas. Obat yang bekerja lebih besar relatif terhadap reseptor  $\alpha_{1b}$  tidak bermanfaat terapeutik karena reseptor ini lebih banyak bekerja dalam regulasi tekanan darah terutama pasien usia tua. Reseptor  $\alpha_{1b}$  memenuhi populasi dalam otot polos arteri dan vena termasuk mikrovaskuler prostat. Blokade terhadap reseptor ini mengakibatkan hipotensi sekunder karena menurunnya resistensi perifer oleh dilatasi vena dan arteri. Selain itu pada usia tua reseptor  $\alpha$  meningkat dua kali lipat, terutama  $\alpha_{1b}$  terhadap  $\alpha_{1a}$ , namun tidak ada perubahan pada reseptor  $\alpha_{1d}$ . Tingginya rasio afinitas dan selektivitas reseptor  $\alpha_{1a}$  prostat terhadap  $\alpha_{1b}$  menggambarkan selektivitas optimal menghambat tonus otot polos prostat dan mempengaruhi tekanan darah.

Pilihan terapi *alpha blockers* pada pasien BPH berdasarkan hipotesis patofisiologi BPH menyebabkan *bladder outlet obstruction* (BOO) yang dipengaruhi  $\alpha_1$ -adrenergic receptors ( $\alpha_1$  AR) yang terdapat pada otot polos prostat. Alpha blockers memperbaiki gejala dengan mempertahankan *bladder neck* terbuka dan relaksasi otot polos prostat. Oleh karena itu efikasi terapi alpha blockers pada pasien BPH LUTS dapat ditunjukkan dengan adanya perbaikan IPSS dan *Q Max* (Russo A, Hedlund P, 2011)

### 1.1.1 TAMSULOSIN

Tamsulosin merupakan salah satu obat dalam golongan alpha-1 adrenergic receptor blocker yang telah lama digunakan sebagai terapi lini pertama untuk mengatasi gejala saluran kemih bagian bawah (Lower Urinary Tract Symptoms / LUTS) pada pasien dengan Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Tamsulosin bekerja secara selektif pada reseptor  $\alpha_{1A}$  dan  $\alpha_{1D}$  yang berperan dominan dalam kontraksi otot polos di prostat, uretra, dan kandung kemih. Dengan menghambat kerja reseptor ini, tamsulosin menyebabkan relaksasi otot polos di area tersebut, sehingga mengurangi resistensi uretra dan memperbaiki aliran urin, tanpa secara langsung mengurangi ukuran prostat. Tamsulosin tersedia dalam bentuk sediaan oral dan umumnya diberikan dengan dosis 0,4 mg sekali sehari, yang dapat ditingkatkan menjadi 0,8 mg bila respons kurang optimal. Obat ini memiliki bioavailabilitas yang baik dan metabolisme utamanya terjadi di hati melalui jalur CYP450, dengan ekskresi melalui urin dan feses. (Russo A, Hedlund P, 2011).



protein terganggu sehingga dapat mempengaruhi konsentrasi plasma secara keseluruhan. Tamsulosin dapat mencapai konsentrasi *steady-state* dalam 5 hari. Eliminasi tamsulosin melalui urine (76%) dan feses (21%). Beberapa studi klinis menyebutkan bahwa tamsulosin dapat bekerja secara cepat dengan onset perbaikan gejala dan  $Q_{max}$  dalam 24 jam setelah pemberian. (2) Terapi tamsulosin dengan dosis 0,4 mg memperbaiki gejala 12%, dosis 0,8 mg memperbaiki gejala 16%. Peningkatan *flow rate* kedua dosis tamsulosin rata-rata 1,1 mL/detik. (Pramana *et al.*, 2020).

Golongan  $\alpha 1$ -blocker dapat mengurangi penyimpanan dan pengosongan LUTS. Besar kecilnya prostat tidaklah berpengaruh terhadap kemanjuran  $\alpha 1$ - blocker dalam studi untuk periode tindak lanjut kurang dari satu tahun, tetapi  $\alpha 1$ - blocker tampaknya lebih manjur untuk pasien yang memiliki prostat lebih kecil (<40 mL) dalam studi jangka panjang. Kemanjuran  $\alpha 1$ - blocker serupa di seluruh kelompok umur. Selain itu, golongan  $\alpha 1$ -blocker tidak mengurangi ukuran prostat atau mencegah AUR dalam studi jangka panjang; namun, bukti terbaru menunjukkan bahwa penggunaan  $\alpha 1$ -blocker (tamsulosin) dapat meningkatkan resolusi AUR (Mansbart *et al.*, 2022).

Efek samping dari  $\alpha 1$ -blocker adalah asthenia, pusing, dan hipotensi (ortostatik). Efek vasodilatasi paling menonjol pada doxazosin & terazosin dan kurang umum dengan alfuzosin & tamsulosin. Pasien dengan komorbiditas kardiovaskular dan / atau terapi vasoaktif mungkin rentan terhadap vasodilatasi yang diinduksi  $\alpha 1$ -blocker. Sebuah meta-analisis pada IFIS setelah penggunaan alfuzosin, doxazosin, tamsulosin atau terazosin mengalami peningkatan risiko untuk semua  $\alpha 1$ -blocker. Namun, OR untuk IFIS jauh lebih tinggi untuk tamsulosin. Perlu dipertimbangkan untuk tidak memulai pengobatan  $\alpha 1$ -blocker sebelum jadwal operasi katarak, dan dokter mata harus diberitahu tentang penggunaan  $\alpha 1$ - blocker (Mansbart *et al.*, 2022).

Golongan  $\alpha 1$ -blocker biasanya dianggap pengobatan lini pertama pada LUTS pria disebabkan onset kerjanya cepat, efikasi baik, dan tingkat dan keparahan efek samping rendah. Namun,  $\alpha 1$ -blocker tidak mencegah terjadinya retensi urine atau kebutuhan untuk operasi. Dokter mata harus diberitahu tentang penggunaan  $\alpha 1$ -blocker sebelum operasi katarak. Pasien lanjut usia yang diobati dengan  $\alpha 1$ - blocker non-selektif harus diberitahu tentang risiko hipotensi ortostatik. (Mansbart *et al.*, 2022).



SIN

adalah sejenis alpha-1-adrenergic blocker yang digunakan dalam pengobatan Urinary Tract Symptoms (LUTS) yang disebabkan oleh Benign Prostatic

Hyperplasia (BPH) pada pria. Alpha-1-adrenergic blocker seperti silodosin bekerja dengan menghambat reseptor alpha-1-adrenergic di otot polos di sekitar prostat, kandung kemih, dan uretra, yang pada gilirannya mengakibatkan relaksasi otot-otot tersebut. Ini mengurangi hiperaktivitas otot-otot tersebut dan meningkatkan aliran urin, serta mengurangi gejala LUTS yang dialami pasien. (Li *et al.*, 2022).

Silodosin atau 1-(3-hydroxypropyl)-5-(2-(2-(2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy)ethylamino)propyl) indoline-7-carboxamide mencapai konsentrasi maksimal dalam plasma dalam waktu yang cepat  $2,6 \pm 0,90$  jam dengan konsentrasi  $61,6 \pm 27,54$  ng/mL. Waktu paruh silodosin yaitu 13 -14 jam. Metabolit Silodosin yaitu K3213G memiliki AUC (*area under curve*) empat kali lebih besar daripada silodosin. Silodosin dimetabolisme oleh liver dan dieliminasi melalui feses (54,9%) dan urine (33,5%). (Li *et al.*, 2022).

Teori di balik penggunaan silodosin dalam mengobati gejala LUTS BPH didasarkan pada pemahaman tentang mekanisme patofisiologi penyakit tersebut. Pembesaran prostat yang terjadi dalam BPH menyebabkan tekanan mekanis pada uretra prostatik dan kandung kemih, yang pada gilirannya menyebabkan gejala LUTS seperti kesulitan dalam memulai atau mempertahankan aliran urin, meningkatnya frekuensi berkemih, serta perasaan tidak tuntas setelah berkemih. (Li *et al.*, 2022).

Dengan menghambat reseptor alpha-1-adrenergic, silodosin mengurangi kontraksi otot polos di sekitar prostat dan uretra, mengurangi obstruksi saluran kemih dan meningkatkan aliran urin. Hal ini mengurangi gejala-gejala yang terkait dengan obstruksi saluran kemih dan meningkatkan kualitas hidup pasien. (Li *et al.*, 2022).

Dalam penelitian klinis, silodosin telah terbukti efektif dalam mengurangi gejala LUTS dan meningkatkan aliran urin pada pasien dengan BPH. Studi-studi tersebut menunjukkan bahwa silodosin memiliki profil keamanan dan tolerabilitas yang baik, dengan efek samping yang umumnya ringan dan bersifat sementara, seperti peningkatan ejakulasi retrograde dan penurunan tekanan darah. (Li *et al.*, 2022).

Penelitian 139 laki-laki sehat, plasebo dan silodosin 8 mg per hari selama 5 hari tidak mempengaruhi tekanan darah, QT interval, QRS kompleks dan morfologi elektrokardiogram.



si, silodosin 8 mg sekali sehari efek samping kardiovaskuler sama jarang nya . Persentase pasien yang mengalami pusing 3,2-5,1% (silodosin) dan 1,1-4,5% i kepala 0,9% (silodosin) dan 2,4% (plasebo) pasien. Hipotensi ortostatik adi pada 1,5% (silodosin) dan 2,6% (plasebo) pasien.<sup>43</sup> Chapple meneliti mempunyai efek terhadap irama jantung dan tidak satupun episode ortostatik

hipotensi pasca stimulasi. Menurut *European Medicines Agency's Committee Products for Human Use* pemberian silodosin konkomitan dengan obat antihipertensi yang lain tidak meningkatkan resiko hipotensi ortostatik. Koadministrasi silodosin dengan sildenafil atau tadalafil pun tidak menimbulkan perubahan tekanan darah ortostatik yang signifikan.

Dengan demikian, silodosin merupakan pilihan terapi yang penting dalam manajemen gejala LUTS yang disebabkan oleh BPH pada pria, dan penelitian lebih lanjut terus dilakukan untuk memahami peran dan manfaatnya dalam pengobatan kondisi ini.

## 2.6 INTERNATIONAL PROSTATE SYMPTOM SCORE (IPSS)

*International Prostate Symptom Score (IPSS)* adalah metode penskoran yang dirancang untuk mengevaluasi keberadaan dan tingkat keparahan gejala yang berkaitan dengan obstruksi akibat pembesaran prostat. Sistem ini dikembangkan oleh American Urological Association (AUA) dan kemudian distandarisasi oleh World Health Organization (WHO). Kuesioner IPSS terdiri dari tujuh pertanyaan yang menilai aspek-aspek berbeda dari gejala Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) terkait BPH (Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI), 2021).

Setiap pertanyaan dalam kuesioner IPSS dinilai dengan skala dari 0 hingga 5, dengan total nilai maksimal mencapai 35. Skala ini mengukur frekuensi dan tingkat keparahan gejala urinasi seperti kesulitan dalam memulai aliran urin, frekuensi berkemih, urgensi, aliran urin yang lemah, perasaan tidak tuntas setelah berkemih, berkemih di malam hari (nokturia), dan gangguan lainnya yang sering terjadi pada pasien dengan pembesaran prostat (Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI), 2021).

Kuesioner IPSS dirancang untuk diisi oleh pasien sendiri, memberikan kesempatan kepada pasien untuk merefleksikan pengalaman pribadi mereka terkait dengan gejala LUTS. Skor yang diperoleh dari kuesioner ini membantu praktisi kesehatan dalam menilai tingkat keparahan gejala, serta membantu dalam pembuatan keputusan terkait dengan manajemen klinis pasien. Skor IPSS juga berguna dalam memantau respons terhadap pengobatan dan sebagai alat untuk mengevaluasi efektivitas terapi yang diberikan. Dengan demikian, IPSS menjadi

alat yang penting dan berharga dalam diagnosis dan pengelolaan pasien dengan BPH (Ikatan



Indonesia (IAUI), 2021).

IPSS versi Bahasa Indonesia yang dilakukan oleh Monoarfa dan Mochtar pada g dilakukan pada 174 pasien BPH ( 87 pasien kelompok kontrol dan 87 pasien kuan) menunjukkan hasil bahwa IPSS versi Bahasa Indonesia terbukti memiliki eabilitas yang sangat baik dan tidak berbeda dari versi asli IPSS. IPSS versi

Bahasa Indonesia menunjukkan tujuan dan fungsi yang sama dengan IPSS versi asli (Monoarfa and Mochtar, 2014).

## 2.7 INTERNATIONAL INDEX OF ERECTILE FUNCTION (IIEF)

*International Index of Erectile Function (IIEF)* adalah instrumen multi dimensi mandiri yang banyak digunakan untuk mengevaluasi fungsi seksual pria. IIEF telah direkomendasikan sebagai titik akhir primer dalam penelitian klinis disfungsi ereksi dan dalam mengevaluasi derajat disfungsi ereksi. IIEF dikembangkan bersamaan dengan penelitian klinis sildenafil, dan selanjutnya diadopsi sebagai pemeriksaan *gold standard* untuk menilai efikasi penelitian klinis disfungsi ereksi. Skor 0 sampai 5 diberikan pada tiap 15 pertanyaan untuk menilai 4 wilayah utama fungsi seksual pria: fungsi ereksi (pertanyaan 1,2,3,4,5 dan 15), fungsi orgasme (pertanyaan 9 dan 10), hasrat seksual (pertanyaan 11 dan 12), kepuasan hubungan seksual (pertanyaan 6,7,8) dan kepuasan secara keseluruhan (pertanyaan 13 dan 14). IIEF Q9 (Question 9) dan IIEF Q10 (Question 10) mewakili keluhan ejakulasi yang dirasakan oleh pasien sesuai dengan Medical Dictionary of Regulatory Activities (MedRA). Beberapa peneliti efikasi dan efek samping silodosin dan alpha blockers pada umumnya juga menyesuaikan kelompok keluhan ejakulasi dengan MedRA yang menyangkup orgasme tanpa ejakulasi, orgasme dengan forced ejakulasi, orgasme dengan ejakulat yang berkurang. (McAninch JW, Lue TF, 2013)

## 2.8 UROFLOWMETRI

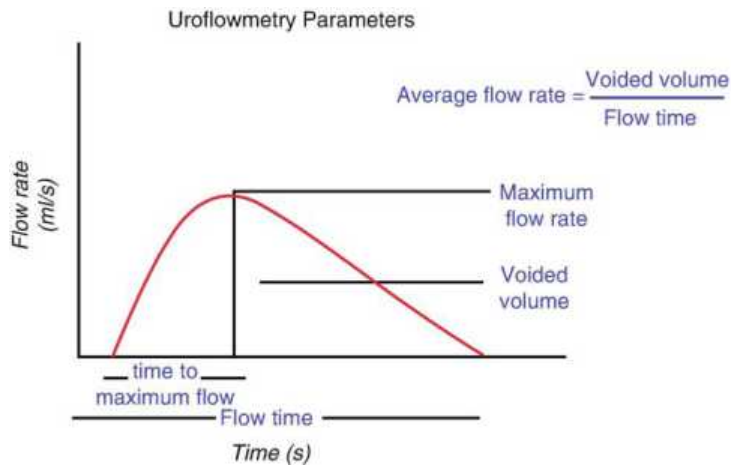
uroflowmetri (uroflowmetry) adalah suatu metode pemeriksaan non-invasif yang digunakan untuk menilai fungsi berkemih dengan cara mengukur kecepatan aliran urin saat pasien berkemih secara spontan. Pemeriksaan ini sering digunakan sebagai bagian dari evaluasi pada pasien dengan Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), termasuk pasien dengan Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Pemeriksaan ini digunakan dengan sederhana dan berfungsi untuk mengetahui laju pancaran urin selama buang air kecil sehingga berkaitan dengan lower urinary tract symptoms (LUTS). Pemeriksaan uroflowmetri mengukur jumlah urin yang dikeluarkan lalu dibagi dengan lamanya miksi yang sedang berlangsung dengan menggunakan ukuran (ml/detik). Hasil nilai normal pemeriksaan ini 20-25ml/detik. Pengukuran uroflowmetri menggunakan uroflowmeter



dalam modus otomatis dan diperoleh maximum (peak) flow rate/Q-max digambarkan dalam bentuk grafik pancaran urin (Stephan Vesely, 2003)

diinstruksikan untuk berkemih secara normal dalam posisi duduk atau berdiri penuh. Alat ini dapat mengidentifikasi pasien dengan pola berkemih

yang abnormal dan memonitor perubahan dinamik berkemih dari waktu ke waktu pasca *watchful waiting*, medikamentosa, terapi pembedahan. *Uroflowmetry* tidak dapat membedakan obstruksi karena pembesaran prostat atau kontraktilitas detrusor yang lemah, namun alat ini tetap merupakan jenis urodinamik non invasif yang paling sering digunakan dan direkomendasikan oleh AUA.



Gambar 2. 5 Contoh kurva uroflowmetri.

