

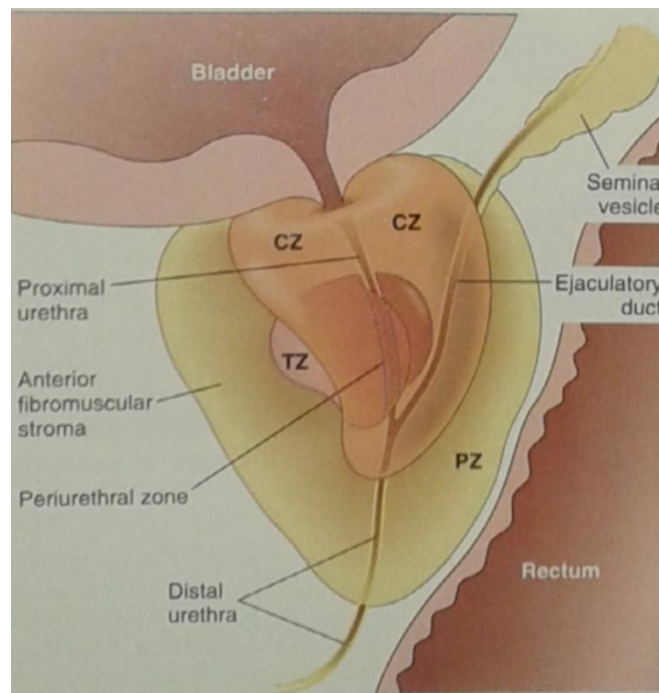
II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kelenjar Prostat

2.1.1 Anatomi Kelenjar Prostat

Prostat adalah organ genitalia pria yang terletak di bawah dari buli-buli, di depan rektum dan membungkus uretra posterior. Bentuknya seperti buah kemiri dengan ukuran 4x3x2,5 cm dan beratnya kurang lebih 20 gram (Purnomo, 2012).

Prostat memiliki kapsula fibrosa yang padat dan dilapisi oleh jaringan ikat prostat sebagai bagian *fascia pelvis visceralis*. Pada bagian superior dari prostat berhubungan dengan *vesika urinaria*, sedangkan bagian inferior bersandar pada diafragma urogenital. Permukaan ventral prostat terpisah dari simpisis pubis oleh lemak retroperitoneal dalam *spatium retropubicum* dan permukaan dorsal berbatas pada *ampulla recti* (Moore & Agur, 2002). Anatomi kelenjar prostat disajikan pada gambar 1.



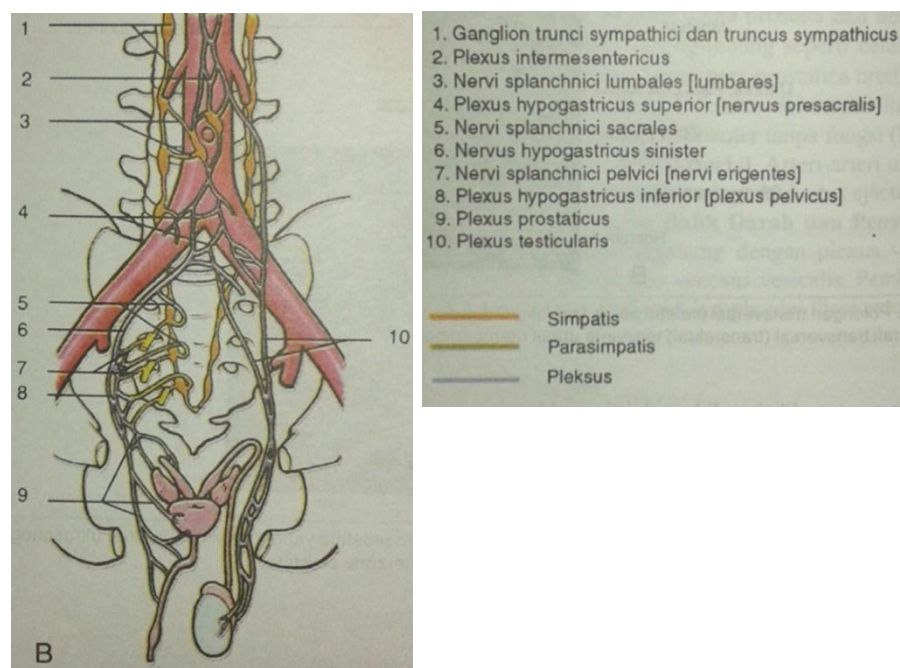
Gambar 1. Anatomi Kelenjar Prostat (Sumber: Kumar dkk., 2010).

Kelenjar prostat terdiri atas jaringan kelenjar dinding uretra yang mulai menonjol pada masa pubertas. Biasanya kelenjar prostat dapat tumbuh seumur hidup. Secara anatomi, prostat berhubungan erat dengan kandung kemih, uretra, vas deferens, dan vesikula seminalis. Prostat terletak di atas diafragma panggul sehingga uretra terfiksasi pada diafragma tersebut, dapat terobek bersama diafragma bila terjadi cedera. Prostat dapat diraba pada pemeriksaan colok dubur (Sjamsuhidajat dkk., 2012).

Selain mengandung jaringan kelenjar, kelenjar prostat mengandung cukup banyak jaringan fibrosa dan jaringan otot polos. Kelenjar ini ditembus oleh uretra dan kedua duktus ejakulatorius, dan dikelilingi oleh suatu pleksus vena. Kelenjar limfe regionalnya ialah kelenjar limfe

hipogastrik, sacral, obturator, dan iliaka eksterna (Sjamsuhidajat dkk., 2012).

Arteri-arteri untuk prostat terutama berasal dari *arteria vesicalis inferior* dan *arteria rectalis media*, cabang *arteria iliaca interna*. Vena-vena bergabung membentuk *plexus venosus prostaticus* sekeliling sisi-sisi dan alas prostat. *Plexus venosus prostaticus* yang terletak antara kapsula fibrosa dan sarung prostat, ditampung oleh vena iliaka interna. *Plexus venosus prostaticus* juga berhubungan dengan *plexus venosus vesicalis* dan *plexus venosi vertebrales*. Pembuluh limfe terutama berakhir pada *nodi lymphoidei iliaci interni* dan *nodi lymphoidei externi* (Moore & Agur, 2002). Persarafan otonom pada testis, duktus deferens, prostat dan vesikula seminalis disajikan pada gambar 2.



Gambar 2. Persarafan otonom pada testis, duktus deferens, prostat dan vesikula seminalis (Sumber: Moore & Agur, 2002).

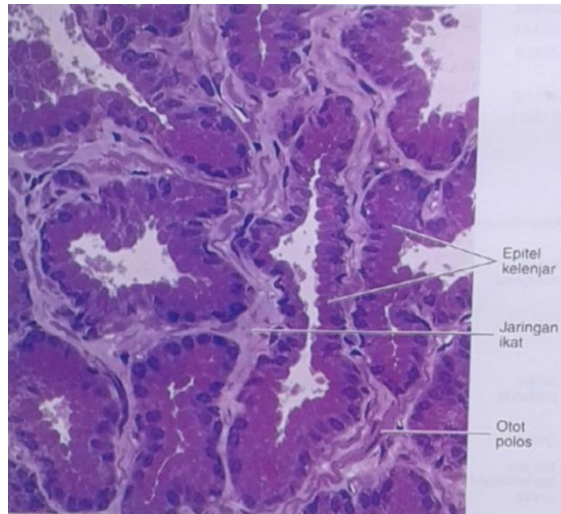
2.1.2 Histologi Kelenjar Prostat

Secara histologi, prostat terdiri dari kelenjar yang dilapisi dua lapis sel, bagian basal adalah epitel kuboid yang ditutupi oleh lapisan sel sekretori kolumnar. Pada beberapa daerah dipisahkan oleh stroma fibromuskular. Hormon androgen testis berfungsi untuk mengontrol pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel-sel prostat (Kumar dkk., 2007).

Prostat merupakan suatu kumpulan 30–50 kelenjar tubuloalveolar yang bercabang. Duktusnya bermuara ke dalam uretra pars prostatika, yang menembus prostat. Kelenjar prostat terbagi dalam beberapa zona, antara lain: zona perifer, zona sentral, zona transisional, zona fibromuskuler anterior dan zona periurethra. Zona perifer adalah zona yang paling besar, yang terdiri dari 70% jaringan kelenjar sedangkan zona sentral terdiri dari 25% jaringan kelenjar dan zona transisional hanya terdiri dari 5% jaringan kelenjar. Sebagian besar kejadian BPH terdapat pada zona transisional, sedangkan pertumbuhan karsinoma prostat berasal dari zona perifer (Junqueira & Carneiro, 2007).

Kelenjar tubuloalveolar prostat dibentuk oleh epitel bertingkat silindris atau kuboid. Stroma fibromuskular mengelilingi kelenjar-kelenjar. Prostat dikelilingi suatu simpai fibroelastis dengan otot polos. Septa dari simpai ini menembus kelenjar dan membaginya dalam lobus-lobus yang tidak berbatas tegas pada orang dewasa. Seperti halnya vesikula seminalis, struktur dan fungsi prostat bergantung pada kadar testosteron

(Junqueira & Carneiro, 2007). Histologi kelenjar prostat disajikan pada gambar 3.



Gambar 3. Histologi kelenjar prostat (Sumber: Junqueira & Carneiro, 2007).

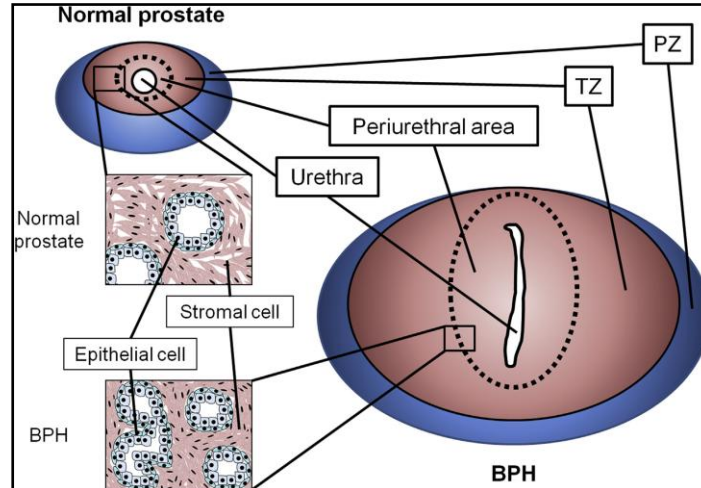
2.1.3 Fisiologi Kelenjar Prostat

Kelenjar prostat menyekresi cairan encer, seperti susu, yang mengandung kalsium, ion sitrat, ion fosfat, enzim pembekuan, dan profibrinolisin. Selama pengisian, simpai kelenjar prostat berkontraksi sejalan dengan kontraksi vas deferens sehingga cairan encer seperti susu yang dikeluarkan oleh kelenjar prostat menambah jumlah semen lebih banyak lagi. Sifat cairan prostat yang sedikit basa mungkin penting untuk keberhasilan fertilisasi ovum, karena cairan vas deferens relatif asam akibat adanya asam sitrat dan hasil akhir metabolisme sperma, dan sebagai akibatnya, akan menghambat fertilisasi sperma. Selain itu, sekret vagina bersifat asam (pH 3,5–4). Sperma tidak dapat bergerak optimal sampai pH sekitarnya meningkat menjadi 6–6,5. Akibatnya, cairan prostat yang sedikit basa mungkin dapat menetralkan sifat asam cairan

seminalis lainnya selama ejakulasi, dan juga meningkatkan motilitas dan fertilitas sperma (Guyton & Hall, 2008; Sherwood, 2011).

2.2 *Benign Prostate Hyperplasia*

Benign Prostate Hyperplasia adalah nama yang biasa digunakan untuk kelainan jinak umum dari prostat, ketika meluas, mengakibatkan berbagai tingkat obstruksi saluran kemih, kadang-kadang membutuhkan intervensi bedah. Istilah hiperplasia nodular, seperti yang diusulkan oleh Moore dalam studi klasiknya, adalah sebutan yang lebih tepat. Penyakit ini merupakan pembesaran nodular kelenjar yang disebabkan oleh hiperplasia dari kedua kelenjar dan komponen stromanya (Rosai, 2004). Perbandingan prostat normal dan BPH disajikan pada gambar 4.



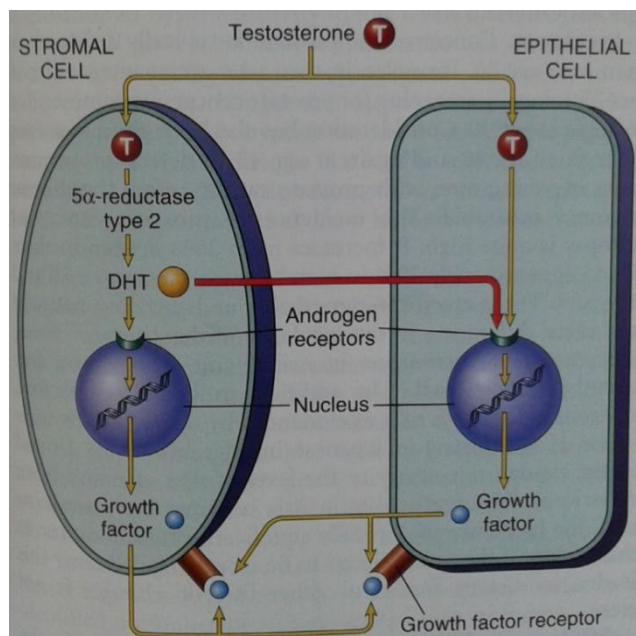
Gambar 4. Prostat normal dan BPH. TZ (*Transitional Zone*) dan PZ (*Peripheral Zone*) (Sumber: Izumi dkk., 2013).

2.2.1 Epidemiologi

Di Amerika Serikat hampir 1/3 laki-laki berumur 40–79 tahun mempunyai gejala traktus urinarius bagian bawah sedang sampai berat dengan penyebab utama adalah BPH. Angka kejadian BPH di Indonesia yang pasti belum pernah diteliti, tetapi sebagai gambaran kejadian dua rumah sakit besar di Jakarta yaitu Cipto Mangunkusumo dan Sumberwaras selama tiga tahun (1994–1997) terdapat 1040 kasus (Kidingallo dkk., 2011).

2.2.2 Etiopatogenesis

Saat ini, tidak ada konsensus tentang etiologi BPH. Ada banyak pendapat, seperti perubahan fungsi urodinamik karena meningkatnya uretra angulasi prostat. Beberapa telah mengidentifikasi peristiwa molekuler, seperti peningkatan stress oksidatif, kerusakan iskemik akibat gangguan pembuluh darah, hilangnya regulator negatif kontrol siklus sel, atau perubahan kadar hormon terkait usia. Namun, sebagian besar postulasi etiologi mengarah ke peradangan prostat sebagai inisiator BPH. Meskipun masih belum ada kesepakatan apakah peradangan hanyalah sebuah kejadian paralel atau penyebab langsung, beberapa dalam penelitian telah menemukan hubungan yang signifikan antara peradangan dan BPH (Schauer & Rowley, 2012). Patogenesis BPH disajikan pada gambar 5.



Gambar 5. Patogenesis BPH (Sumber: Kumar dkk., 2010).

Hingga saat ini masih belum diketahui secara pasti penyebab terjadinya BPH, tetapi beberapa hipotesis menyebutkan bahwa hiperplasia prostat erat kaitannya dengan peningkatan kadar *dihidrotestosteron* dan proses *aging* (menjadi tua). Beberapa hipotesis yang diduga sebagai penyebab timbulnya BPH adalah:

a. Teori *Dihidrotestosteron*

Untuk pertumbuhan sel kelenjar prostat sangat dibutuhkan suatu metabolit androgen yaitu *dihidrotestosteron* atau DHT. *Dihidrotestosteron* dihasilkan dari reaksi perubahan testosteron di dalam sel prostat oleh enzim *5α-reduktase* dengan bantuan koenzim NADPH. *Dihidrotestosteron* yang telah berikatan dengan reseptor androgen (RA) membentuk kompleks DHT-RA pada inti sel dan selanjutnya terjadi sintesis protein *growth factor* yang menstimulasi

rangsangan testosteron menurun, tetapi sel-sel prostat yang telah ada mempunyai umur yang lebih panjang sehingga masa prostat menjadi lebih besar (Purnomo, 2012).

c. Teori Interaksi Stroma dan Epitel

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 *growth factor* yang selanjutnya mempengaruhi sel-sel epitel secara parakrin. Stimulasi itu menyebabkan terjadinya proliferasi sel-sel epitel maupun sel stroma (Purnomo, 2012).

d. Berkurangnya Kematian Sel Prostat

Program kematian sel (apoptosis) pada sel prostat adalah mekanisme fisiologi untuk mempertahankan homeostasis kelenjar prostat. Pada apoptosis terjadi kondensasi dan fragmentasi sel yang selanjutnya sel-sel yang mengalami apoptosis akan difagositosis oleh sel-sel di sekitarnya kemudian didegradasi oleh enzim lisosom (Purnomo, 2012).

Pada jaringan normal, terdapat keseimbangan antara laju proliferasi sel dengan kematian sel. Pada saat terjadi pertumbuhan prostat sampai pada prostat dewasa, penambahan jumlah sel-sel prostat baru dengan yang mati dalam keadaan seimbang. Berkurangnya jumlah sel-sel prostat yang mengalami apoptosis menyebabkan penambahan massa

prostat. Sampai sekarang belum dapat diterangkan secara pasti faktor-faktor yang menghambat proses apoptosis. Diduga hormon androgen berperan dalam menghambat proses kematian sel karena setelah dilakukan kastrasi, terjadi peningkatan aktivitas kematian sel kelenjar prostat. Estrogen diduga mampu memperpanjang usia sel-sel prostat, sedangkan faktor pertumbuhan TGF- β berperan dalam proses apoptosis (Purnomo, 2012).

e. Teori Sel Stem

Untuk mengganti sel-sel yang telah mengalami apoptosis, selalu dibentuk sel-sel baru. Di dalam kelenjar prostat dikenal suatu sel stem, yaitu suatu sel yang mempunyai kemampuan berproliferasi sangat ekstensif. Kehidupan sel ini sangat tergantung pada keberadaan hormon androgen, sehingga jika hormon ini kadarnya menurun seperti yang terjadi pada kastrasi, menyebabkan terjadinya apoptosis. Terjadinya proliferasi sel-sel pada BPH dipostulasikan sebagai ketidaktepatnya aktivitas sel stem sehingga terjadi produksi yang berlebihan sel stroma maupun sel kelenjar (Purnomo, 2012).

2.2.3 Faktor Resiko

Dalam penelitian terakhir, pengaruh makanan terhadap pembesaran prostat telah menjadi kontroversi. Menurut sebuah studi yang menganalisis data dari kelompok plasebo dalam *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT), yang terdaftar 18.880 pria berusia lebih dari 50 tahun, tingginya konsumsi daging merah dan diet tinggi lemak dapat

meningkatkan risiko BPH, dan tingginya konsumsi sayuran dikaitkan dengan penurunan risiko BPH. Lycopene dan suplemen dengan vitamin D bisa menurunkan risiko pembesaran prostat, tetapi vitamin C, vitamin E, dan selenium dilaporkan tidak ada hubungannya dengan BPH. Aktivitas fisik juga terbukti mengurangi kemungkinan pembesaran prostat dan *Lower Urinary Tract Symptom* (LUTS). Dalam meta-analisis yang terdaftar 43.083 pasien laki-laki, intensitas latihan itu terkait dengan pengurangan risiko pembesaran prostat. Sebuah korelasi negatif antara asupan alkohol dan pembesaran prostat telah ditunjukkan dalam banyak studi penelitian (Yoo & Cho, 2012).

Pria yang mengkonsumsi alkohol secara sedang memiliki risiko 30% lebih kecil kemungkinan terjadi gejala BPH, 40% lebih kecil kemungkinan untuk mengalami *transurethral resection prostate*, dan 20% lebih kecil kemungkinan mengalami gejala nokturia. Namun, dalam meta-analisis dari 19 studi terakhir, menggabungkan 120.091 pasien, pria yang mengkonsumsi 35 gram atau lebih alkohol per hari dapat menurunkan risiko BPH sebesar 35% tetapi peningkatan risiko LUTS dibandingkan dengan pria yang tidak mengkonsumsi alkohol (Yoo & Cho, 2012).

2.2.4 Klasifikasi

Organisasi kesehatan dunia (WHO) menganjurkan klasifikasi untuk menentukan berat gangguan miksi yang disebut *WHO Prostate Symptom Score* (PSS). Derajat ringan: skor 0–7, sedang: skor 8–19, dan berat:

skor 20–35 (Sjamsuhidajat dkk, 2012). Selain itu, ada juga yang membaginya berdasarkan gambaran klinis penyakit BPH. Derajat penyakit BPH disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Derajat penyakit BPH (Sumber: Sjamsuhidajat dkk, 2012).

Derajat	Colok Dubur	Sisa Volume Urin
I	Penonjolan prostat, batas atas mudah diraba	<50 mL
II	Penonjolan prostat jelas, batas atas dapat dicapai	50–100 mL
III	Batas atas prostat tidak dapat diraba	>100 mL
IV	-	Retensi urin total

2.2.5 Patofisiologi

Pembesaran prostat menyebabkan penyempitan lumen uretra prostatika dan menghambat aliran urin. 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 anatomi 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 LUTS yang dahulu dikenal dengan gejala prostatismus (Purnomo, 2012).

Tekanan intravesikal yang tinggi diteruskan ke seluruh bagian buli-buli tidak terkecuali pada kedua muara ureter. Tekanan pada kedua muara ureter ini dapat menimbulkan aliran balik urin dari buli-buli ke ureter

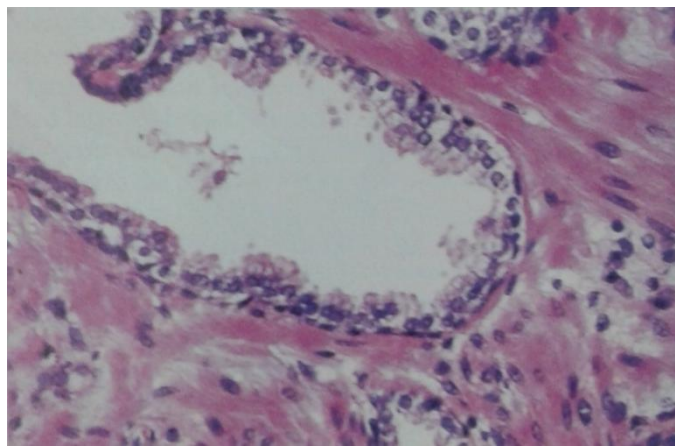
memperbesar lumen uretra, dan terapi antiandrogen untuk membuat atrofi kelenjar prostat (Price & Wilson, 2012).

Pada BPH terjadi rasio peningkatan komponen stroma terhadap kelenjar. Pada prostat normal rasio stroma dibanding dengan kelenjar adalah 2:1, pada BPH, rasionya meningkat menjadi 4:1, hal ini menyebabkan pada BPH terjadi peningkatan tonus otot polos prostat dibandingkan dengan prostat normal. Dalam hal ini massa prostat yang menyebabkan obstruksi komponen statik sedangkan tonus otot polos yang merupakan komponen dinamik sebagai penyebab obstruksi prostat (Purnomo, 2012).

2.2.6 Patologi

Patologis BPH ditandai dengan pertumbuhan kelenjar hiperplastik dan stroma yang bergabung menjadi nodul mikroskopis dan makroskopis di kelenjar prostat. Ada lima jenis umum dari nodul BPH, yaitu Fibromyoadenomatous (umum), Fibroadenomatous, Fibrous/fibrovaskular, Fibromuskular, dan Muskular (jarang). Umumnya BPH terdiri dari kelenjar (mengandung sebagian besar sel kelenjar prostat), campuran (mengandung stroma dan sel epitel kelenjar), dan stroma (yang hanya berisi sel stroma). Nodul awal yang berkembang pada BPH ditemukan di daerah periuretra dan biasanya stroma, terdiri dari jaringan fibrosa dan beberapa otot polos. Pada beberapa kasus, nodul BPH dapat ditemukan di zona perifer, yang dapat teraba dengan pemeriksaan colok dubur, dan biasanya terdiri dari unsur-unsur kelenjar epitel. Kurangnya unsur kelenjar di nodul stroma BPH, dan pengamatan perbedaan zona di

awal nodul BPH menyebabkan etiologi yang berbeda dari nodul stroma dibandingkan dengan BPH komponen kelenjar. Ketika zona transisi membesar secara makroskopik, karena pertumbuhan BPH nodular, keadaan ini dapat menghambat aliran urin melalui uretra prostat dan karenanya menjadi LUTS (Nicholson & Ricke, 2012). Mikroskopik BPH disajikan pada gambar 8.



Gambar 8. Mikroskopik BPH (Sumber: Kumar dkk., 2010).

2.2.7 Gejala Klinis

Gejala klinis hanya terjadi sekitar 10% pada laki-laki yang mengidap kelainan ini. Hal ini dikarenakan BPH mengenai bagian dalam prostat, manifestasinya yang tersering adalah gejala obstruksi saluran kemih bawah (Kumar dkk., 2007).

Gejala klinis berkembang lambat karena hipertrofi detrusor kandung kemih mengkompensasi untuk kompresi uretra. Seiring dengan osbtruksi berkembang, kekuatan pancaran urin menurun, dan terjadi keraguraguan dalam memulai berkemih dan menetes diakhir berkemih. Disuria

dan urgensi merupakan tanda klinis iritasi kandung kemih (mungkin sebagai akibat peradangan atau tumor) dan biasanya tidak terlihat pada hiperplasia prostat. Ketika residual pasca-miksi bertambah, dapat timbul nokturia dan *overflow incontinence* (Saputra, 2009).

Obstruksi prostat dapat menimbulkan keluhan pada saluran kemih maupun keluhan di luar saluran kemih, yaitu:

a. Keluhan pada saluran kemih bagian bawah

Keluhan pada saluran kemih bagian bawah (LUTS) terdiri atas gejala *voiding*, *storage*, dan pasca-miksi. Untuk menilai tingkat keparahan dari keluhan pada saluran kemih bagian bawah, beberapa ahli dan organisasi urologi membuat sistem penilaian yang secara subjektif dapat diisi dan dihitung sendiri oleh pasien. Sistem penilaian yang dianjurkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) adalah Skor Internasional Gejala Prostat atau *International Prostatic Symptom Score* (IPSS) (Purnomo, 2012).

Sistem penilaian IPSS terdiri atas tujuh pertanyaan yang berhubungan dengan keluhan miksi dan satu pertanyaan yang berhubungan dengan kualitas hidup pasien. Setiap pertanyaan yang berhubungan dengan keluhan miksi diberi nilai 0–5, sedangkan keluhan yang menyangkut kualitas hidup diberi nilai 1–7. Dari skor IPSS itu dapat dikelompokkan gejala LUTS dalam 3 derajat, yaitu ringan (skor 0–7), sedang (skor 8–19), dan berat (skor 20–35) (Purnomo, 2012).

Timbulnya dekompensasi buli-buli biasanya didahului oleh beberapa faktor pencetus, seperti volume kandung kemih tiba-tiba terisi penuh, yaitu pada saat cuaca dingin, menahan kencing terlalu lama, mengkonsumsi obat-obatan atau minuman yang mengandung diuretikum (alkohol, kopi), dan minum air dalam jumlah yang berlebihan, massa prostat tiba-tiba membesar, yaitu setelah melakukan aktivitas seksual atau mengalami infeksi prostat akut, setelah mengkonsumsi obat-obatan yang dapat menurunkan kontraksi otot detrusor atau dapat mempersempit leher buli-buli, antara lain: golongan antikolinergik atau adrenergik alfa (Purnomo, 2012).

b. Gejala pada saluran kemih bagian atas

Keluhan akibat penyulit hiperplasia prostat pada saluran kemih bagian atas berupa gejala obstruksi antara lain nyeri pinggang, benjolan di pinggang (yang merupakan tanda dari hidronefrosis), dan demam yang merupakan tanda dari infeksi atau urosepsis (Purnomo, 2012).

c. Gejala di luar saluran kemih

Tidak jarang pasien berobat ke dokter karena mengeluh adanya hernia inguinalis atau hemoroid. Timbulnya kedua penyakit ini karena sering mengejan pada saat miksi sehingga mengakibatkan peningkatan tekanan intra-abdominal (Purnomo, 2012).

Pada pemeriksaan fisik mungkin didapatkan buli-buli yang terisi penuh dan teraba massa kistus di daerah supra simfisis akibat retensi urin. Kadang-kadang didapatkan urin yang selalu menetes tanpa

disadari oleh pasien yaitu merupakan tanda dari inkontinensia paradoksa. Pada colok dubur yang diperhatikan adalah tonus sfingter ani/refleks bulbo-kavernosus untuk menyingkirkan adanya kelainan buli-buli neurogenik, mukosa rektum, dan keadaan prostat, antara lain: kemungkinan adanya nodul, krepitasi, konsistensi prostat, simetrisitas antara lobus dan batas prostat (Purnomo, 2012).

Colok dubur pada pembesaran prostat jinak menunjukkan konsistensi prostat kenyal seperti meraba ujung hidung, lobus kanan dan kiri simetris dan tidak didapatkan nodul, sedangkan pada karsinoma prostat, konsistensi prostat keras atau teraba nodul dan mungkin di antara prostat tidak simetri (Purnomo, 2012).

2.2.8 Pemeriksaan Penunjang

a. Endapan Urin

Untuk memeriksa unsur-unsur pada endapan urin ini diperlukan pemeriksaan sedimen urin. Pemeriksaan tersebut merupakan salah satu dari tiga jenis pemeriksaan rutin urin yaitu pemeriksaan makroskopis, pemeriksaan mikroskopis (pemeriksaan sedimen) dan pemeriksaan kimia urin. Pada pemeriksaan makroskopis yang diperiksa adalah volume, warna, kejernihan, berat jenis, bau dan pH urin. Pemeriksaan kimia urin dipakai untuk pemeriksaan pH, protein, glukosa, keton, bilirubin, darah, urobilinogen dan nitrit (Hapsari, 2010).

Yang dimaksud dengan pemeriksaan mikroskopik urin yaitu pemeriksaan sedimen urin. Ini penting untuk mengetahui adanya kelainan pada ginjal dan saluran kemih serta berat ringannya penyakit. Pada BPH sendiri, unsur sedimen yang paling banyak terdapat antara lain adalah eritrosit, leukosit, dan bakteri. Keberadaan dari endapan urin ini mengiritasi dan dapat menyebabkan luka pada dinding kandung kemih sehingga menyebabkan terjadinya perdarahan mukosa. Hal ini lebih lanjut terlihat pada terjadinya hematuria makros (darah pada urin). Berkumpulnya endapan urin yang lebih banyak dapat menyebabkan obstruksi aliran kemih sehingga lama kelamaan menjadi tidak dapat mengeluarkan urin sama sekali (Hapsari, 2010).

b. Urinalisis

Pemeriksaan urinalisis dapat mengungkapkan adanya leukosituria dan hematuria. *Benign Prostate Hyperplasia* yang sudah menimbulkan komplikasi infeksi saluran kemih, batu buli-buli atau penyakit lain yang menimbulkan keluhan miksi, yaitu: karsinoma buli-buli insitu atau striktur uretra, pada pemeriksaan urinalisis menunjukkan adanya kelainan. Untuk itu pada kecurigaan adanya infeksi saluran kemih perlu dilakukan pemeriksaan kultur urin, dan kalau terdapat kecurigaan adanya karsinoma buli-buli perlu dilakukan pemeriksaan sitologi urin. Pada pasien BPH yang sudah mengalami retensi urin dan telah memakai kateter, pemeriksaan urinalisis tidak banyak manfaatnya karena seringkali telah ada leukosituria maupun eritostiruria akibat pemasangan kateter (IAUI, 2003).

c. Pemeriksaan Fungsi Ginjal

Obstruksi intravesika akibat BPH menyebabkan gangguan pada traktus urinarius bawah ataupun bagian atas. Dikatakan bahwa gagal ginjal akibat BPH terjadi sebanyak 3–30% dengan rata-rata 13,6%. Gagal ginjal menyebabkan resiko terjadinya komplikasi pasca bedah (25%) lebih sering dibandingkan dengan tanpa disertai gagal ginjal (17%), dan mortalitas menjadi enam kali lebih banyak. Pasien LUTS yang diperiksa ultrasonografi didapatkan dilatasi sistem pelvikalis 0,8% jika kadar kreatinin serum normal dan sebanyak 18,9% jika terdapat kelainan kadar kreatinin serum. Oleh karena itu pemeriksaan faal ginjal ini berguna sebagai petunjuk perlu tidaknya melakukan pemeriksaan pencitraan pada saluran kemih bagian atas (IAUI, 2003).

d. Pemeriksaan *Prostate Specific Antigen*

Prostate Specific Antigen (PSA) disintesis oleh sel epitel kelenjar prostat dan bersifat organ spesifik tetapi bukan kanker spesifik. Serum PSA dapat dipakai untuk mengetahui perjalanan penyakit dari BPH, dalam hal ini jika kadar PSA tinggi berarti pertumbuhan volume prostat lebih cepat, keluhan akibat BPH atau laju pancaran urin lebih buruk, dan lebih mudah terjadinya retensi urin akut. Pertumbuhan volume kelenjar prostat dapat diprediksikan berdasarkan kadar PSA. Semakin tinggi kadar PSA makin cepat laju pertumbuhan prostat. Laju pertumbuhan volume prostat rata-rata setiap tahun pada kadar PSA 0,2–1,3 ng/dl laju adalah 0,7 mL/tahun, sedangkan pada kadar PSA 1,4–3,2 ng/dl sebesar 2,1 mL/tahun, dan kadar PSA 3,3–9,9

ng/dl adalah 3,3 mL/tahun. Kadar PSA di dalam serum dapat mengalami peningkatan pada peradangan, setelah manipulasi pada prostat (biopsi prostat atau TURP), pada retensi urin akut, kateterisasi, keganasan prostat, dan usia yang makin tua (IAUI, 2003).

e. Uroflometri

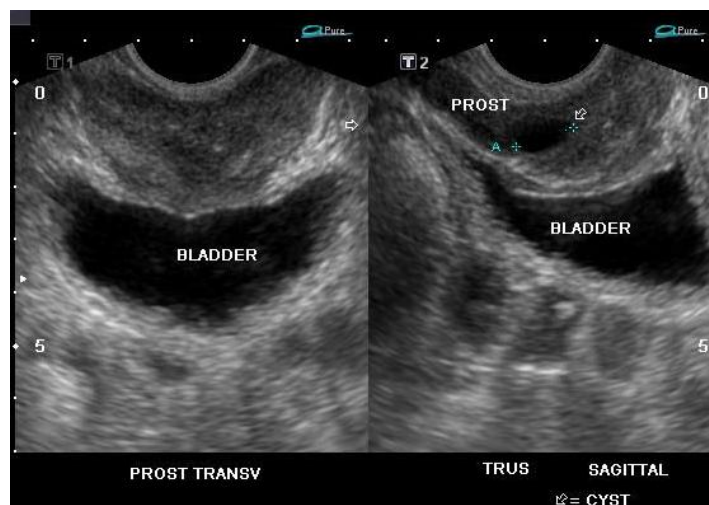
Uroflometri adalah pencatatan tentang pancaran urin selama proses miksi secara elektronik. Pemeriksaan ini ditujukan untuk mendeteksi gejala obstruksi saluran kemih bagian bawah yang tidak invasif. Dari uroflometri dapat diperoleh informasi mengenai volume miksi, pancaran maksimum (Q_{max}), pancaran rata-rata (Q_{ave}), waktu yang dibutuhkan untuk mencapai pancaran maksimum, dan lama pancaran. Nilai Q_{max} dipengaruhi oleh: usia, jumlah urin yang dikemihkan, serta terdapat variasi individual yang cukup besar. Oleh karena itu hasil uroflometri menjadi bermakna jika volume urin (>150 mL) dan diperiksa berulang kali pada kesempatan yang berbeda. Spesifisitas dan nilai prediksi positif Q_{max} untuk menentukan (*Direct Bladder Outlet Obstruction* (BOO) harus diukur beberapa kali. Untuk menilai ada tidaknya BOO sebaiknya dilakukan pengukuran pancaran urin 4 kali (IAUI, 2003).

f. Ultrasonografi (USG)

Merupakan penggunaan gelombang suara frekuensi sangat tinggi atau ultrasonik (3,5–5 MHz) yang dihasilkan oleh kristal piezo-elektrik

pada transduser untuk membantu diagnosis. Yang digunakan dalam bidang kedokteran antara 1–10 MHz (Hapsari, 2010).

Gelombang tersebut berjalan melewati tubuh dan dipantulkan kembali secara bervariasi, tergantung pada jenis jaringan yang terkena gelombang. Dengan transduser yang sama, selain mengirimkan suara, juga menerima suara yang dipantulkan dan mengubah sinyal menjadi arus listrik, yang kemudian diproses menjadi gambar skala abu-abu. Citra yang bergerak didapatkan saat transduser digerakkan pada tubuh. Potongan-potongan dapat diperoleh pada setiap bidang dan kemudian ditampilkan pada monitor. Tulang dan udara merupakan konduktor suara yang buruk, sehingga tidak dapat divisualisasikan dengan baik, sedangkan cairan memiliki kemampuan menghantarkan suara dengan sangat baik (Hapsari, 2010). Contoh hasil pemeriksaan TRUS disajikan pada gambar 9.



Gambar 9. Transrectal Ultrasonography (TRUS)
(Sumber: Singh dkk., 2006).

Pada pemeriksaan USG kelenjar prostat, zona sentral dan perifer prostat terlihat abu-abu muda sampai gelap homogen. Sedangkan zona transisional yang terletak lebih anterior terlihat hipoekogenik heterogen. Keheterogenan dan kehipoekogenikan tergantung dari variasi jumlah sel stromal dan epitelial kelenjar (Hapsari, 2010).

Zona transisional biasanya merupakan 5% bagian pada prostat laki-laki muda. Akan tetapi dapat menjadi 90% bagian prostat pada pasien BPH. Dengan meningkatnya ukuran zona transisional, zona perifer dan sentral prostat menjadi tertekan ke belakang. Selain itu, zona transisional yang membesar juga melebar ke arah distal sehingga menyebabkan *overhanging* apex zona perifer. Hal tersebut dapat dilihat melalui TRUS. Selain itu, melalui TAUS, dapat dilihat terdapat pembesaran lobus median prostat ke arah intra-vesikal (protrusi) dan gambaran residu urin dalam jumlah banyak (>40 cc) (Hapsari, 2010).

g. Histopatologi

Pemeriksaan histopatologi merupakan suatu cara yang dilakukan untuk melihat perubahan metabolisme dari perubahan jaringan yang terjadi. Pemeriksaan ini sangat penting dalam kaitan diagnosis penyakit karena salah satu pertimbangan dalam penegakan diagnosis adalah melalui hasil pengamatan terhadap jaringan yang diduga terganggu (McVary & Roehrborn, 2010).

Metode teknik pembuatan preparat histopatologi: (1) Organ yang telah dipotong secara representatif dan telah difiksasi formalin 10% 3 jam; (2) Bilas dengan air mengalir 3–5 kali; (3) Dehidrasi dengan: alkohol 70% selama 0,5 jam, alkohol 96% selama 0,5 jam, alkohol 96% selama 0,5 jam, alkohol absolut selama 1 jam, alkohol xylol 1:1 selama 0,5 jam; (4) *Clearing*: xylolII selama 1 jam, xylolIII selama 1 jam; (5) *Impregnansi* dengan parafin selama 1 jam dalam oven suhu 65°C; (6) Pembuatan blok parafin: sebelum dilakukan pemotongan blok parafin didinginkan dalam lemari es. Pemotongan menggunakan *rotary microtome* dengan menggunakan *disposable knife*. Pita parafin dimekarkan pada *water bath* dengan suhu 60°C. Selanjutnya dilakukan pewarnaan hematoksilin eosin (HE) (Muhartono dkk., 2013).

2.2.9 Penatalaksanaan

Tidak semua pasien BPH perlu menjalani tindakan medik. Kadang-kadang mereka yang mengeluh LUTS ringan dapat sembuh sendiri tanpa mendapatkan terapi apapun atau hanya dengan nasehat dan konsultasi saja (Purnomo, 2012).

Tujuan terapi pada pasien BPH adalah mengembalikan kualitas hidup pasien. Terapi yang ditawarkan pada pasien tergantung pada derajat keluhan, keadaan pasien, maupun kondisi objektif kesehatan pasien yang diakibatkan oleh penyakitnya. Pilihannya adalah mulai dari tanpa terapi (*watchful waiting*), medikamentosa, dan terapi intervensi (IAUI, 2003).

a. Tanpa terapi (*watchful waiting*)

Pilihan tanpa terapi ini ditujukan untuk pasien BPH dengan skor IPSS <8 dan ≥ 8 , tetapi gejala LUTS tidak mengganggu aktivitas sehari-hari. Pasien tidak mendapatkan terapi apapun dan hanya diberi penjelasan mengenai sesuatu hal yang mungkin dapat memperburuk keluhannya, misalnya tidak boleh mengonsumsi kopi atau alkohol sebelum tidur malam, kurangi konsumsi makanan atau minuman yang mengiritasi buli-buli (kopi atau cokelat), dan hindari penggunaan obat dekongestan atau antihistamin (McVary & Roehrborn, 2010; Purnomo, 2012)

Secara periodik pasien diminta untuk datang kontrol dengan ditanya keluhannya yang mungkin menjadi lebih baik (sebaiknya memakai skor yang baku), disamping itu dilakukan pemeriksaan laboratorium, residu urin, atau uroflometri. Jika keluhan miksi bertambah buruk daripada sebelumnya, mungkin dipikirkan untuk memilih terapi yang lain (Purnomo, 2012).

b. Medikamentosa

Tujuan terapi medikamentosa adalah berusaha untuk mengurangi resistensi otot polos prostat sebagai komponen dinamik penyebab obstruksi intravesika dengan obat-obatan penghambat adrenergik- α (adrenergic α -blocker) dan mengurangi volume prostat sebagai komponen statik dengan cara menurunkan kadar hormon testosteron/*dihidrotestosteron* melalui penghambat *5 α -reduktase*.

Selain kedua cara di atas, sekarang banyak dipakai obat golongan fitofarmaka yang mekanisme kerjanya masih belum jelas (Purnomo, 2012).

- Penghambat reseptor α -adrenergik

Fenoksibenzamin, yaitu penghambat alfa yang tidak selektif yang ternyata mampu memperbaiki laju pancaran miksi dan mengurangi keluhan miksi (Purnomo, 2012).

Fenoksibenzamin mengikat reseptor alfa secara kovalen, yang menimbulkan penyekatan irreversibel berjangka lama (14–48 jam atau lebih lama). Obat ini cukup selektif terhadap reseptor α_1 , tetapi lebih lemah dari prazosin. Obat ini juga menghambat ambilan kembali norepinefrin yang dilepas oleh ujung saraf presinaptik adrenergik. Fenoksibenzamin menyekat reseptor histamin (H_1), asetilkolin, dan serotonin seperti halnya reseptor α (Katzung, 2012).

Obat ini diserap per oral, walaupun bioavailabilitasnya rendah dan sifat kinetiknya tidak diketahui dengan baik. Biasanya obat ini diberikan per oral, dimulai dengan dosis rendah sebesar 10–20 mg/hari yang dapat dinaikkan sampai mencapai efek yang diinginkan. Dosis kurang dari 100 mg/hari biasanya sudah cukup untuk menyekat reseptor alfa secara adekuat (Katzung, 2012).

Banyak efek samping yang ditimbulkan terutama hipotensi postural dan takikardi. Sumbatan hidung dan hambatan ejakulasi dapat pula

terjadi. Karena fenoksibenzamin memasuki sistem saraf pusat, obat ini akan menimbulkan efek sentral yang kurang spesifik seperti kelemahan, sedasi, dan mual. Obat ini dapat menimbulkan tumor pada binatang, tetapi implikasi klinisnya belum diketahui (Katzung, 2012).

Prasozin merupakan suatu *piperazinyl quinazoline* yang efektif pada penanganan hipertensi. Obat ini sangat selektif terhadap reseptor α_1 dan 1000 kali kurang kuat pada reseptor α_2 . Hal ini dapat menjelaskan sebagian mengenai ketiadaan relatif takikardi pada pemberian prasozin dibandingkan dengan pemberian fentolamin dan fenoksibenzamin. Prasozin melemaskan otot polos arteri dan vena serta otot polos di prostat akibat penyekatan reseptor α_1 (Katzung, 2012).

Tamsulosin adalah suatu antagonis kompetitif α_1 dengan struktur yang agak berbeda dari struktur kebanyakan penyekat α_1 . Bioavailabilitasnya tinggi dan memiliki waktu paruh yang lama sekitar 9–15 jam. Obat ini dimetabolisme secara ekstensif di hati. Tamsulosin memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap reseptor α_{1A} dan α_{1D} dibandingkan dengan sub tipe α_{1B} . Percobaan mengindikasikan bahwa tamsulosin memiliki potensi yang lebih besar dalam menghambat kontraksi otot polos prostat *versus* otot polos vaskular dibandingkan dengan antagonis selektif α_1 lain. Selain itu, dibandingkan dengan antagonis lainnya, tamsulosin

memiliki efek yang lebih kecil terhadap tekanan darah pasien pada kondisi berdiri (Katzung, 2012).

- Penghambat *5 α -reduktase* (5-ARI)

Obat ini bekerja dengan cara menghambat pembentukan *dihidrotestosteron* (DHT) dari testosteron yang dikatalis oleh enzim *5 α -reduktase* di dalam sel prostat. Menurunnya kadar DHT menyebabkan sintesis protein dan replikasi sel prostat menurun. Preparat yang tersedia mula-mula adalah finasteride, yang menghambat *5 α -reduktase* tipe 2. Dilaporkan bahwa pemberian obat ini 5mg sehari yang diberikan sekali setelah enam bulan mampu menyebabkan penurunan prostat hingga 28%. Hal ini memperbaiki keluhan miksi dan pancaran miksi. Saat ini telah tersedia preparat yang menghambat enzim *5 α -reduktase* tipe 1 dan tipe 2 (dual inhibitor), yaitu Duodart (Purnomo, 2012).

- Fitofarma

Beberapa ekstrak tumbuh-tumbuhan tertentu dapat dipakai untuk memperbaiki gejala akibat obstruksi prostat, tetapi data farmakologis tentang kandungan zat aktif yang mendukung mekanisme kerja obat fitofarma sampai saat ini belum diketahui pasti. Kemungkinan fitofarma bekerja sebagai: antiestrogen, antiandrogen, menurunkan kadar *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG), *Inhibit Basic Fibroblast Growth Factor* (BFGF) dan *Epidermal Growth Factor* (EGF), mengacaukan metabolisme

prostaglandin, efek antiinflamasi, menurunkan *outflow resistance*, dan memperkecil volume prostat. Diantara fitoterapi yang banyak dipasarkan adalah *Pygeum africanum*, *Serenoa repens*, *Hypoxis rooperi*, *Radix urtica* dan masih banyak lainnya (Purnomo, 2012).

c. Intervensi

Penyelesaian masalah pasien BPH jangka panjang yang paling baik saat ini adalah pembedahan, karena pemberian obat-obatan atau terapi non-invasif lainnya membutuhkan jangka waktu yang sangat lama untuk melihat hasil terapi (Purnomo, 2012).

Desobstruksi kelenjar prostat akan menyembuhkan gejala obstruksi dan miksi yang tidak lampias. Hal ini dapat dikerjakan dengan cara operasi TURP, atau Insisi Prostat Transurethra (TUIP atau BNI). Pembedahan direkomendasikan pada pasien BPH yang tidak menunjukkan perbaikan setelah terapi medikamentosa, mengalami retensi urin, infeksi saluran kemih berulang, hematuria, gagal ginjal, dan timbulnya batu saluran kemih atau penyulit lain akibat obstruksi saluran kemih bagian bawah (Purnomo, 2012).

- Pembedahan terbuka

Pembedahan terbuka dapat dilakukan melalui transvesikal, retropubik atau perineal. Pada operasi melalui kandung kemih dibuat sayatan perut bagian bawah, kemudian prostat dienukleasi dari dalam simpainya. Keuntungan teknik ini adalah dapat sekaligus

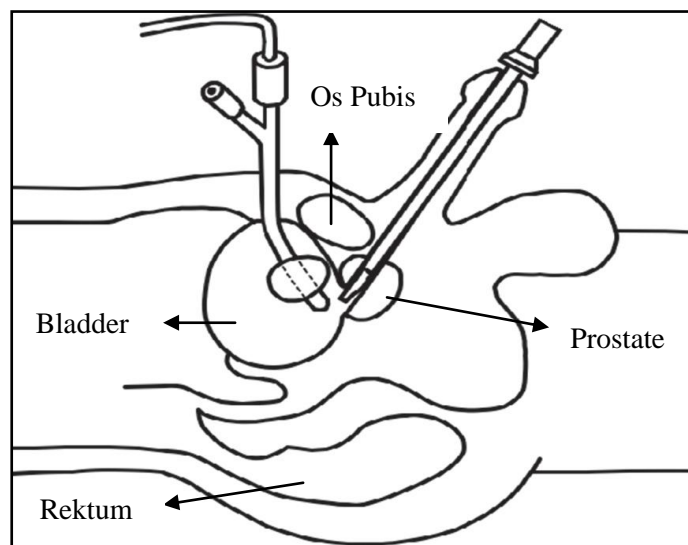
untuk mengangkat batu buli-buli atau divertikelektomi apabila ada divertikulum yang cukup besar (Katzung, 2012).

Cara pembedahan retropubik dikerjakan melalui sayatan kulit perut bagian bawah dengan membuka simpai prostat tanpa membuka kandung kemih, kemudian prostat dienukleasi. Kedua cara pembedahan tersebut masih kalah dibandingkan dengan cara TURP, yaitu mordibitasnya yang lebih lama, tetapi dapat dikerjakan tanpa memerlukan alat endoskopi yang khusus, dengan alat bedah baku. Prostatektomi melalui sayatan perineal tidak lagi dikerjakan (Katzung, 2012).

- Transurethra Resection of Prostate

Transurethral Resection of The Prostate adalah tatalaksana bedah standar untuk pasien BPH. Cairan irigan (pembilas) non-konduktif digunakan selama TURP untuk menjaga visibilitas yang baik dari lapangan operasi selama tindakan berlangsung. Cairan ini tidak mengandung elektrolit, dan penyerapan larutan hipotonik ini ke dalam aliran darah dapat menyebabkan kelebihan cairan dan hiponatremia, sehingga dapat menyebabkan efek kardiovaskular dan sistem saraf yang merugikan. Sindrom TURP didefinisikan sebagai tingkat natrium serum <125 mmol/L yang dikombinasikan dengan gejala klinis kardiovaskular atau manifestasi neurologis. Namun, manifestasi klinis juga dapat terjadi dengan tingkat natrium serum >125 mmol/L (Fujiwara dkk., 2014).

Menurut *The European Association of Urology Guidelines 2009*, TURP adalah pengobatan pilihan untuk prostat, namun memiliki angka morbiditas pasca operasi yang signifikan. TURP dapat mengakibatkan komplikasi seperti perdarahan pascaoperasi, striktur uretra, inkontinensia urin, ejakulasi retrograde, dan sindrom TURP. Komplikasi yang menyebabkan perdarahan membutuhkan transfusi darah sesegera mungkin (Lee dkk., 2011). Contoh tindakan TURP disajikan pada gambar 10.



Gambar 10. Transurethra Resection of Prostate (Sumber: Fujiwara dkk., 2014).

- Elektrovaporasi prostat

Cara ini sama dengan TURP, hanya saja teknik yang dilakukan memakai *roller ball* yang spesifik dan dengan mesin diatermi yang cukup kuat, sehingga mampu membuat vaporisasi kelenjar prostat. Teknik ini cukup aman, tidak banyak menimbulkan perdarahan pada saat operasi, dan masa rawat inap di rumah sakit lebih singkat.

Namun teknik ini hanya diperuntukkan pada prostat yang tidak terlalu besar (<50 gram) dan membutuhkan waktu operasi yang lebih lama (Purnomo, 2012).

- Laser prostatektomi

Energi laser mulai dipakai sebagai terapi BPH sejak tahun 1986, yang dari tahun ke tahun mengalami penyempurnaan. Terdapat 4 jenis energi yang dipakai, yaitu: Nd:YAG, Holmium:YAG, KTP:YAG, dan diode yang dapat dipancarkan melalui *bare fibre*, *right angle fibre*, atau *interstitial fibre*. Kelenjar protat pada suhu 60–65°C akan mengalami koagulasi dan pada suhu yang lebih dari 100°C akan mengalami evaporasi (Purnomo, 2012).

Jika dibandingkan dengan pembedahan, pemakaian Laser ternyata lebih sedikit menimbulkan komplikasi, dapat dikerjakan secara poliklinis, penyembuhan lebih cepat, dan dengan hasil yang kurang lebih sama. Sayangnya terapi ini membutuhkan terapi ulang sebesar 2% setiap tahun. Kekurangannya adalah tidak dapat diperoleh jaringan untuk pemeriksaan patologi (kecuali pada Ho:YAG), sering banyak menimbulkan disuria pasca-bedah yang dapat berlangsung sampai 2 bulan, tidak langsung dapat miksi spontan setelah operasi, dan *peak flow rate* yang lebih rendah dari pada pasca TURP (Purnomo, 2012).

- *Transurethral Needle Ablation of Prostate (TUNA)*

Teknik ini memakai energi dari frekuensi radio yang menimbulkan panas sampai mencapai 100°C, sehingga menyebabkan nekrosis jaringan prostat. Sistem ini terdiri atas kateter TUNA yang dihubungkan dengan generator yang dapat membangkitkan energi pada frekuensi radio 490 kHz. Kateter dimasukkan ke dalam uretra melalui sistoskopi dengan pemberian anestesi topikal xylocaine sehingga jarum yang terletak pada ujung kateter terletak pada kelenjar prostat. Pasien sering kali masih mengeluh hematuria, disuria, kadang-kadang retensi urin, dan epididimo-orkitis (Purnomo, 2012).