

*Hasil Penelitian*

**PENGARUH PEMBERIAN TAMSULOSIN 0,4 MG TERHADAP  
PERUBAHAN KADAR PROSTAT SPECIFIC ANTIGEN (PSA) PADA  
PASIEN BENIGN PROSTAT HIPERTROFI (BPH) DI KOTA PADANG**



**TESIS**

**Diajukan ke Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sebagai pemenuhan  
salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Dokter Spesialis Bedah Umum**

**Oleh:**

**dr. Fadly Asril**

**NIM 17530303209**

**Pembimbing:**

**Dr. dr. Etriyel MYH SpU (K)**

**dr. Peri Eriad Yunir SpU (K)**

**BAGIAN ILMU BEDAH**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS**

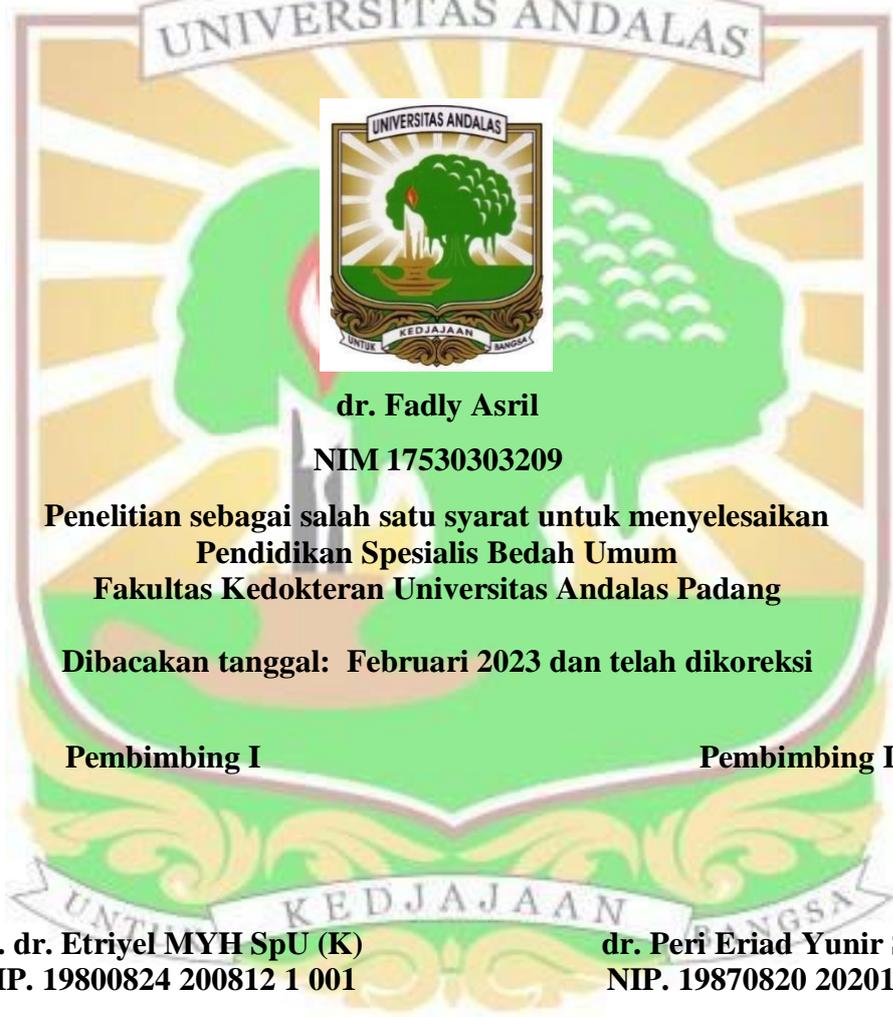
**RSUP Dr. M. DJAMIL PADANG**

**2023**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**Bahwa penelitian ini yang berjudul:**

**PENGARUH PEMBERIAN TAMSULOSIN 0,4 MG TERHADAP  
PERUBAHAN KADAR PROSTAT SPECIFIC ANTIGEN (PSA) PADA  
PASIEEN BENIGN PROSTAT HIPERTROFI (BPH) DI KOTA PADANG**



**dr. Fadly Asril**

**NIM 17530303209**

**Penelitian sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan  
Pendidikan Spesialis Bedah Umum  
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang**

**Dibacakan tanggal: Februari 2023 dan telah dikoreksi**

**Pembimbing I**

**Pembimbing II**

**Dr. dr. Etriyel MYH SpU (K)  
NIP. 19800824 200812 1 001**

**dr. Peri Eriad Yunir SpU (K)  
NIP. 19870820 202012 1 003**

**Ketua Bagian**

**Dr. dr. Daan Khambri, SpB(K)Onk, M. Kes  
NIP. 19670506 199509 1 001**

**Ketua Program Studi**

**dr. Jon Efendi, SpB, SpBA(K)  
NIP. 19690605 200012 1 003**

## ABSTRAK

### PENGARUH PEMBERIAN TAMSULOSIN 0,4 MG TERHADAP PERUBAHAN KADAR PROSTAT SPECIFIC ANTIGEN (PSA) PADA PASIEN BENIGN PROSTAT HIPERTROFI (BPH) DI KOTA PADANG

<sup>1</sup>Fadly Asril, <sup>2</sup>Etriyel MYH, <sup>2</sup>Peri Eriad Yunir

<sup>1</sup>Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang

<sup>2</sup>Divisi Urologi, Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang

**Pendahuluan:** Tamsulosin telah menjadi Alfa 1 blocker yang paling sering diresepkan pada benign prostat hipertrofi (BPH). Pada pria tanpa kanker prostat, konsentrasi antigen spesifik prostat yang lebih tinggi dikaitkan dengan perkembangan hiperplasia prostat. Selain efek pada penurunan gejala, saat ini tamsulosin sedang diteliti efeknya terhadap Prostat spesifik antigen (PSA)

**Tujuan:** Mengetahui pengaruh pemberian tamsulosin terhadap perubahan kadar PSA pada pasien BPH di Kota Padang

**Metode:** Penelitian ini menggunakan metode analitik dengan desain *cohort prospective*. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil, RS BMC, RS Hermina, dan RS Semen Padang Hospital pada bulan Agustus – Desember 2022. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*.

**Hasil:** Pada akhir penelitian, didapatkan sebanyak 23 pasien hiperplasia prostat. Rerata usia adalah  $67,5 \pm 7,7$  dengan sebagian besar berpendidikan baik. Pekerjaan terbanyak adalah wiraswasta. IPSS score terbanyak adalah derajat berat. Kadar PSA sebelum dan sesudah pemberian tamsulosin secara berturut-turut adalah  $1,78 \pm 0,95$  ng/ml dan  $1,68 \pm 0,86$  ng/ml. Analisis bivariat menunjukkan adanya pengaruh pemberian tamsulosin pada perubahan kadar PSA pada pasien BPH di Kota Padang

**Kesimpulan:** Terdapat pengaruh pemberian tamsulosin terhadap kadar PSA

**Kata Kunci:** Benign prostat hipertrofi, Tamsulosin, Prostat spesifik antigen

## ABSTRACT

### EFFECT OF TAMSULOSIN 0.4 MG ADMINISTRATION ON ALTERATION IN PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN (PSA) LEVELS IN BENIGN PROSTATE HYPERTROPHIC (BPH) PATIENTS IN PADANG CITY

<sup>1</sup>Fadly Asril, <sup>2</sup>Etriyel MYH, <sup>2</sup>Peri Eriad Yunir

<sup>1</sup>Department of Surgery, Faculty of Medicine, Andalas University/Dr. M. Djamil Padang Hospital

<sup>2</sup>Division of Urology, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Andalas University/Dr. M. Djamil Padang Hospital

**Introduction:** Tamsulosin has become the most frequently prescribed Alfa 1 blocker in benign prostatic hyperplasia (BPH). In men without prostate cancer, higher concentrations of prostate-specific antigen (PSA) are associated with the development of BPH. In addition to its effect on reducing symptoms, tamsulosin is currently being studied for its effect in PSA

**Objective:** To determine the effect of tamsulosin administration on alteration in PSA levels in BPH patients in Padang.

**Methods:** This study used an analytical method with a prospective cohort design. The research was conducted at Dr. M. Djamil Hospital, BMC Hospital, Hermina Hospital, and Semen Padang Hospital in August - December 2022. Sampling was carried out by consecutive sampling.

**Results:** At the end of the study, there were 23 patients with BPH. The mean age was  $67.5 \pm 7.7$  which most of them having good education. Patient mostly self-employed. The highest IPSS score is the severe stage. The PSA levels before and after tamsulosin administration were  $1.7 \pm 0.9$  ng/ml and  $1.6 \pm 0.8$  ng/ml, respectively. Bivariate analysis showed that of tamsulosin administration affect alteration in PSA levels in benign prostatic hyperplasia patients in Padang

**Conclusion:** There is an effect of tamsulosin administration in PSA levels

**Keywords:** Benign prostatic hyperplasia, Tamsulosin, Prostate specific antigen

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirrabbi'l'alamiin, puji dan syukur kehadiran Allah S.W.T dan Shalawat beserta salam untuk Nabi Muhammad S.A.W., berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan Tesis dengan judul **“Pengaruh Pemberian Tamsulosin 0,4 mg Terhadap Perubahan Kadar Prostat Spesifik Antigen (PSA) Pada Pasien Benign Prostat Hipertrofi (BPH) Di Kota Padang”**

Selama proses pengerjaan tesis ini penulis banyak mendapatkan bantuan, bimbingan dan arahan yang bermanfaat dari berbagai pihak, untuk itu penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Yuliandri, SH, MH. Selaku Rektor Universitas Andalas.
2. Bapak Dr. dr. Afriwardi, SH, Sp.KO, MA selaku Dekan beserta Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
3. Bapak Dr. dr. Yusirwan Yusuf, Sp.B, Sp.BA(K), MARS Selaku Direktur Utama RSUP. Dr. M. Djamil Padang.
4. Bapak Dr. dr. Daan Khambri, SpB(K)Onk, M.Kes dan dr. Budi Pratama Arnofyan SpB, Sp.BA(K) selaku Ketua dan Sekretaris Bagian Ilmu Bedah RSUP. Dr. M. Djamil Padang.
5. dr. Jon Efendi, Sp.B, Sp.BA(K) dan dr. Rizki Rahmadian Sp.OT(K), M.Kes selaku Ketua dan Sekretaris Program Studi Spesialis Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP Dr. M. Djamil Padang.
6. Tim Ilmiah Bagian Bedah FK Unand/ RSUP Dr. M. Djamil; Dr. dr. Raflis Rustam, SpB-KBV , Dr. dr. Etriyel MYH, SpU(K) , dan dr Aulia Rahman, SpBTKV atas masukan-masukan pada tahap mini proposal

7. Dr. dr. Etriyel MYH, SpU(K) dan dr. Peri Eriad Yunir, SpU (K) , selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing, dan memberikan saran yang sangat berguna dalam proses penyusunan tesis ini.
8. Dr. dr. Yevri Zulfiqar, SpB, SpU(K), dr. Budi Pratama Arnofyan, SpB, SpBA (K) dan dr. Rahmat Taufik, SpB(K)Onk , selaku penguji yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk menguji, dan memberikan saran yang sangat berguna dalam proses penyusunan tesis ini.
9. Guru Besar dan Seluruh Staf pengajar Program Studi Spesialis Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP Dr. M. Djamil Padang atas semua ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama saya menjalani prses pendidikan.
10. Kedua orang tua Bapak Drs. Asril Bahar dan Ibu Yetti Usman yang telah membesarkan dan mendidik saya sehingga bisa menjadi sekarang, serta Uda saya Donni Wahyudi, Amd dan Uni saya Novia SPD. Terimakasih atas semua cinta dan kasih sayang yang telah Bapak dan Ibu serta Uda-Uni curahkan, dan juga atas semua kontribusiserta doa dan dukungan yang telah diberikan.
11. Istri tercinta dr. Flora Ramadhani, pemberi semangat tempat berkeluh kesah, serta tempat berbagi suka dan duka selama menjalani pendidikan ini. Terimakasih atas kesabaran, pengorbanan, dan kasih sayang yang selalu diberikan kepada keluarga kecil kita. Tidak lupa juga terima kasih kepada anak saya, Muhammad Absya Afadra yang selalu menjadi penyemangat dan pengobat hati penulis.

12. Keluarga Besar Residen Bedah sepejuangan.

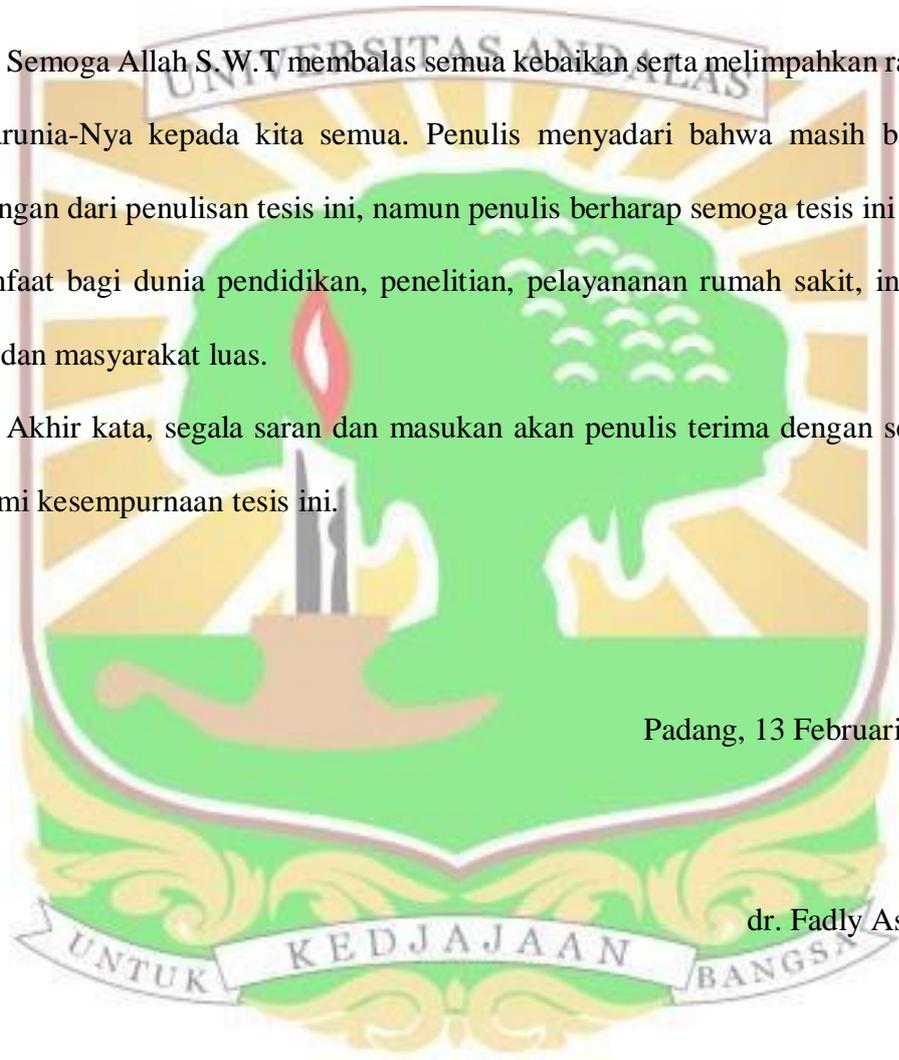
13. Seluruh Sekretariat Program Studi Spesialis Ilmu Bedah Fakultas  
Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP Dr. M. Djamil Padang

Semoga Allah S.W.T membalas semua kebaikan serta melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dari penulisan tesis ini, namun penulis berharap semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi dunia pendidikan, penelitian, pelayanan rumah sakit, instansi terkait dan masyarakat luas.

Akhir kata, segala saran dan masukan akan penulis terima dengan senang hati demi kesempurnaan tesis ini.

Padang, 13 Februari 2023

dr. Fadly Asril

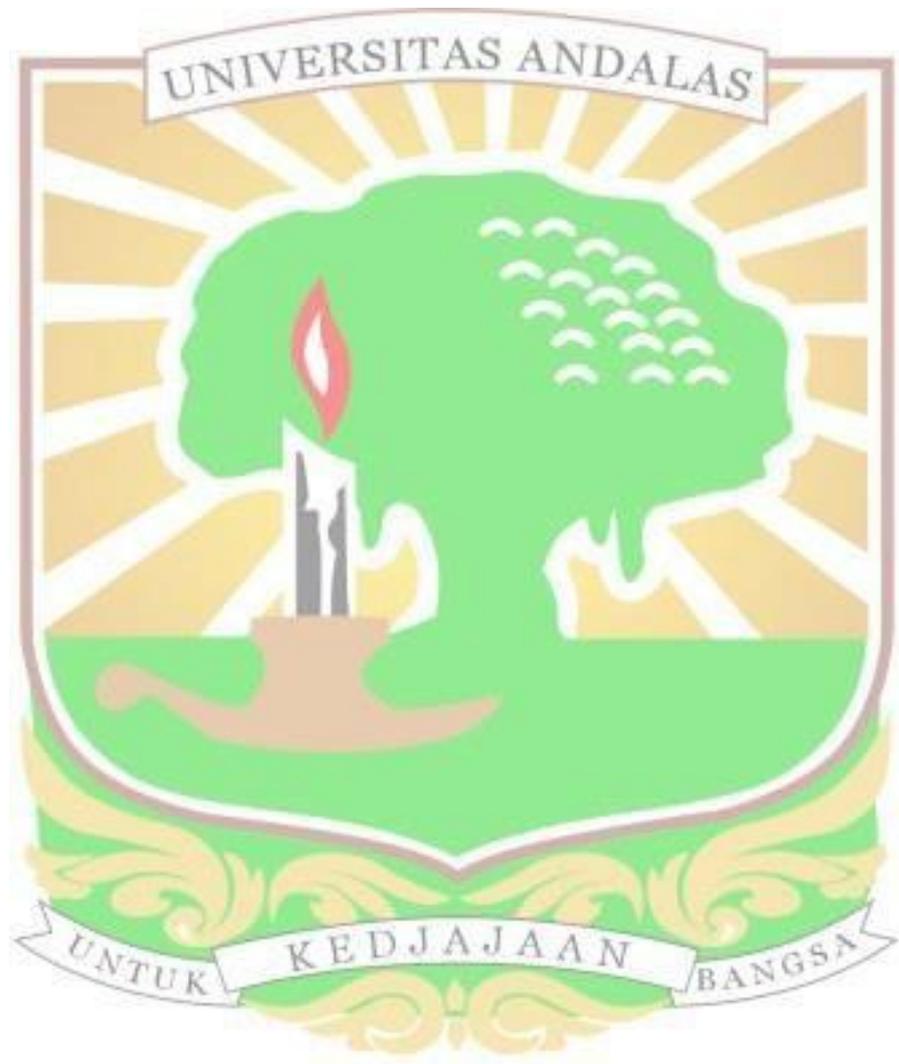


## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN .....	i
ABSTRAK.....	ii
ABSTRACT .....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR ISTILAH .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
Latar Belakang .....	1
Rumusan Masalah .....	5
Tujuan Penelitian .....	6
Tujuan Umum.....	6
Tujuan Khusus .....	6
Manfaat Penelitian .....	6
Bagi Ilmu Pengetahuan .....	6
Bagi Institusi.....	6
Bagi Peneliti .....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	8
2. 1. Hiperplasia Prostat .....	8
2. 1. 1. Definisi.....	8
2. 1. 2. Epidemiologi .....	8
2. 1. 3. Anatomi Prostat.....	8
2. 1. 4. Patogenesis dan Patofisiologi.....	11
2. 1. 5. Manifestasi Klinis.....	16

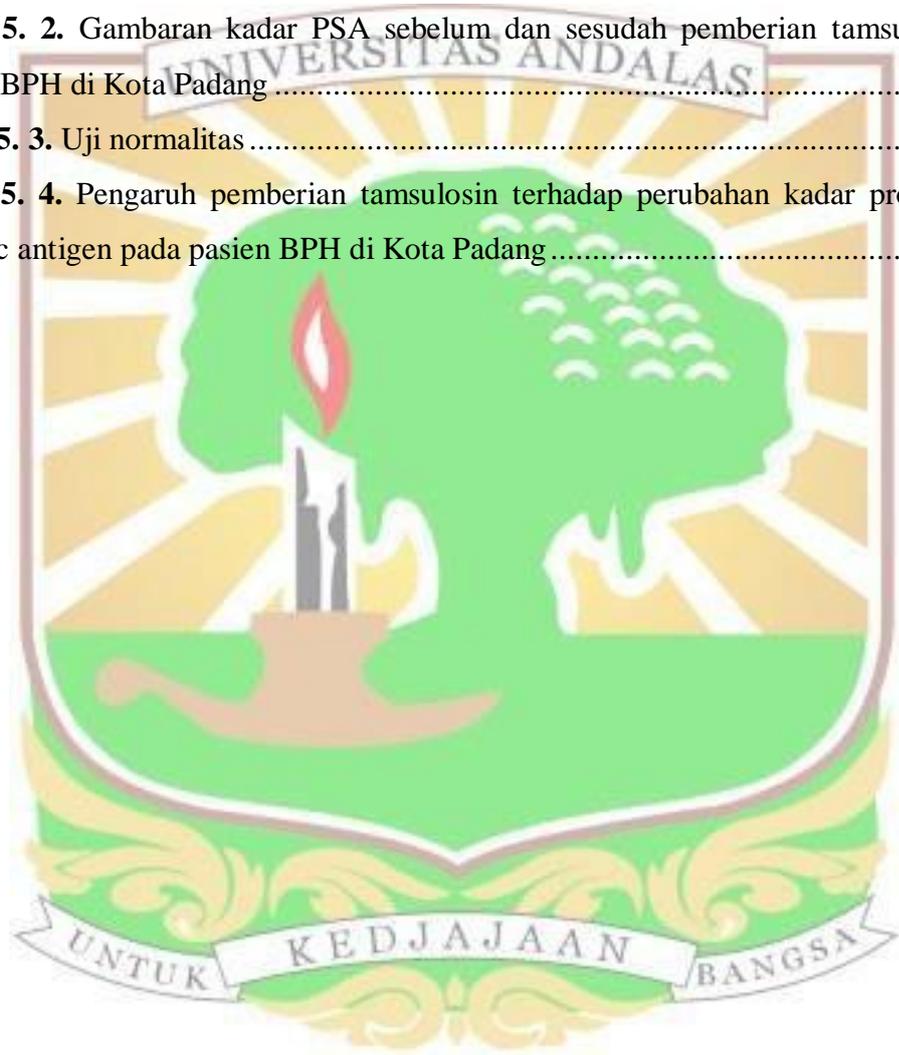
2. 1. 6. Diagnosis.....	16
2. 1. 7. Tatalaksana Alfa Blocker.....	21
2. 2. PSA .....	25
2. 3. Pengaruh pemberian Alfa Blocker terhadap PSA.....	26
2. 4. Kerangka Teori .....	29
<b>BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....</b>	<b>32</b>
Kerangka Konsep.....	33
Hipotesis Penelitian.....	33
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>34</b>
Jenis dan Desain Penelitian .....	34
Tempat dan Waktu Penelitian.....	34
Populasi, Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel Penelitian.....	34
Variabel Penelitian.....	36
Definisi Operasional.....	36
Instrumen Penelitian.....	36
Jenis dan Prosedur Pengumpulan Data .....	37
Pengelolaan dan Analisis Data .....	38
<b>BAB V HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>40</b>
5. 1. Karakteristik pasien BPH di Kota Padang.....	40
5. 2. Kadar PSA sebelum dan sesudah pemberian tamsulosin pasien BPH di Kota Padang.....	41
5. 3. Pengaruh Pemberian Tamsulosin Terhadap Perubahan Kadar Prostat Spesifik Antigen Pada Pasien BPH di Kota Padang.....	41
<b>BAB VI PEMBAHASAN .....</b>	<b>43</b>
6. 1. Karakteristik Pasien BPH.....	43
6. 2. Kadar PSA sebelum dan sesudah pemberian tamsulosin pasien BPH di Kota Padang.....	45
6. 3. Pengaruh Pemberian Tamsulosin Terhadap Perubahan Kadar Prostat Spesifik Antigen Pada Pasien BPH di Kota Padang .....	46
6. 4. Keterbatasan Penelitian .....	47
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>48</b>
7. 1. Kesimpulan.....	48

7.2 Saran..... 48  
DAFTAR PUSTAKA ..... 49  
LAMPIRAN ..... 57



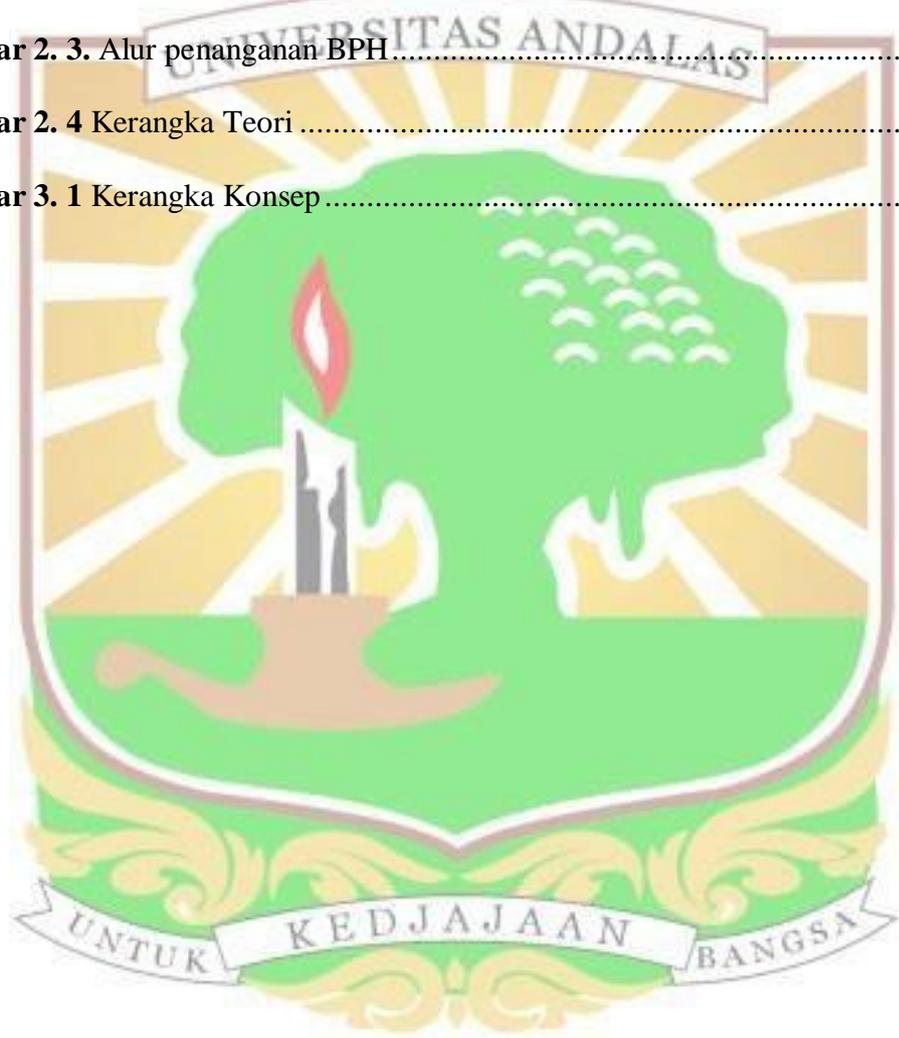
## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 2. 1.</b> Daftar obat Alfa blocker .....	23
<b>Tabel 5. 1</b> Karakteristik pasien BPH di Kota Padang .....	40
<b>Tabel 5. 2.</b> Gambaran kadar PSA sebelum dan sesudah pemberian tamsulosin pasien BPH di Kota Padang .....	41
<b>Tabel 5. 3.</b> Uji normalitas .....	41
<b>Tabel 5. 4.</b> Pengaruh pemberian tamsulosin terhadap perubahan kadar prostate specific antigen pada pasien BPH di Kota Padang .....	42



## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2. 1.</b> Anatomi Prostat.....	10
<b>Gambar 2. 2.</b> Patogenesis Hiperplasia Prostat .....	14
<b>Gambar 2. 3.</b> Alur penanganan BPH.....	21
<b>Gambar 2. 4</b> Kerangka Teori .....	32
<b>Gambar 3. 1</b> Kerangka Konsep.....	33



## DAFTAR ISTILAH

5-ARI	: <i>5<math>\alpha</math>-Reduktase Inhibitor</i>
AR	: <i>Androgen receptor</i>
BPE	: <i>Benign prostate enlargement</i>
BPH	: <i>Benign prostate hyperplasia</i>
FGF	: <i>fibroblast growth factor</i>
IL	: <i>interleukin</i>
IPSS	: <i>International Prostate Symptom Score</i>
LUTS	: <i>lower urinary tract symptoms</i>
PDE-5 Inhibitor	: <i>Phosphodiesterase 5 inhibitor</i>
PSA	: <i>Prostate-specific antigen</i>
TGF	: <i>Transforming growth factor</i>
TUIP	: <i>Transurethral incision of the prostate</i>
TURP	: <i>transurethral resection of the prostat</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Kajian Etik .....	57
Lampiran 2. Master data.....	58
Lampiran 3. Analisa SPSS .....	59



# BAB I

## PENDAHULUAN

### Latar Belakang

Hiperplasia prostat jinak (*benign prostate hyperplasia* - BPH) merupakan pertumbuhan atau hiperplasia nonmalignant dari jaringan prostat dan merupakan penyebab umum *lower urinary tract symptoms* (LUTS) pada pria. Perkembangan hiperplasia prostat jinak ditandai dengan proliferasi sel stroma dan epitel di zona transisi prostat (di sekitar uretra), hal ini menyebabkan kompresi uretra dan pengembangan obstruksi aliran keluar kandung kemih yang dapat mengakibatkan manifestasi klinis LUTS, retensi urin atau infeksi karena pengosongan kandung kemih yang tidak sempurna.<sup>1</sup>

Prevalensi BPH di seluruh dunia bervariasi dari 20 – 62% pada pria berusia >50 tahun dan prevalensi ini mencakup Amerika Serikat, Inggris, Jepang dan Ghana.<sup>2</sup> Secara global, terdapat 11,26 juta kasus baru BPH pada tahun 2019. Insiden global sedikit menurun dari tahun 1990 hingga 2019, namun angka absolut meningkat secara dramatis dari tahun 1990 akibat pertumbuhan populasi penuaan pada populasi.<sup>3</sup> Perkiraan prevalensi gabungan menunjukkan bahwa prevalensi seumur hidup BPH adalah 26,2% dan terdapat peningkatan prevalensi BPH seiring dengan peningkatan usia.<sup>4</sup> Penelitian di Indonesia oleh Mulyadi dan Sugiarto di Rumah Sakit Umum Daerah Cibinong menemukan insiden hiperplasia prostat sebanyak 287 kasus dari tahun 2017 hingga 2019 dengan kelompok usia terbanyak berada pada usia 65-74 tahun.<sup>5</sup> Kejadian hiperplasia prostat di Sumatera Barat pernah dinilai di Rumah Sakit Achmad Mochtar dan didapatkan pada tahun 2012

kasusnya terhitung sebanyak 121 orang dan pada tahun 2013 meningkat menjadi 313 orang.<sup>6</sup>

Pasien dengan hiperplasia prostat biasanya datang dengan keluhan saluran kemih bawah atau yang dikenal dengan LUTS. LUTS dapat dipisahkan menjadi gejala *storage* (urgensi, frekuensi, nokturia dan inkontinensia urin urgensi), gejala *voiding* (berkurangnya aliran dan perasaan tidak lampias) dan *post-void dribbling*. Patomekanisme yang mengarah ke LUTS jauh lebih kompleks daripada hanya BPH/BPE (*benign prostate enlargement*) dan melibatkan beberapa pola urodinamik (misalnya, *detrusor overactivity/underactivity*), perubahan dalam urotelium dan ultrastruktur kandung kemih, status reseptor sistem antikolinergik, iskemia pelvik dan banyak lagi.<sup>7</sup>

Penegakkan diagnosis BPH dilakukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang. Gejala LUTS dan pemeriksaan *rectal touche* dilakukan untuk menilai pembesaran prostat. LUTS paling baik diukur dengan kuesioner yang divalidasi, seperti *International Prostate Symptom Score (IPSS)*. Pemeriksaan darah, urinalisa, USG, sitoskopi, pemeriksaan *uroflowmetry*, dan pemeriksaan *Prostate-specific antigen (PSA)*.<sup>1,7</sup>

Tamsulosin adalah antagonis adrenoreseptor Alfa 1 yang ditetapkan sebagai terapi BPH karena selektif terhadap saluran kemih. Tamsulosin telah menjadi Alfa1blocker yang paling sering diresepkan sejak pertengahan 2000-an dan terus digunakan hingga sekarang. Data ini mungkin mencerminkan kepuasan pasien dengan Alfa 1 blocker dalam pengelolaan BPH, dimana keputusan untuk menghentikan dan mengganti pengobatan farmakologis terutama didasarkan pada perubahan gejala atau adanya efek samping. Alfa blocker bekerja dengan

menghambat kontraksi otot polos prostat sehingga mengurangi resistensi tonus leher kandung kemih dan uretra dimana akan mengurangi keluhan *storage symptom* dan *voiding symptom*. Pada akhirnya, terapi ini akan memperbaiki kualitas hidup pasien. Hal ini dibuktikan oleh penelitian van der Worp dkk yang menunjukkan adanya penurunan IPSS setelah terapi alfa blocker selama 6 minggu.

8-10

Penilaian gejala pada BPH dapat dilakukan secara subjektif dan objektif dimana penilaian subjektif dilakukan dengan kuesioner dan objektif dengan *uroflowmetry*. Pemeriksaan *uroflowmetry* dipakai untuk mengevaluasi gejala obstruksi infravesika, baik sebelum maupun setelah terapi namun pemeriksaan ini tidak tersedia di semua layanan kesehatan sehingga diperlukan pemeriksaan objektif lainnya untuk mengevaluasi gejala pada pasien. Beberapa penelitian menyebutkan PSA berhubungan dengan gejala pada pasien dimana semakin tinggi PSA maka semakin berat gejala yang ditemukan pada pasien.<sup>10,11</sup>

PSA diproduksi oleh sel stroma prostat. PSA dapat digunakan sebagai prediktor volume prostat karena sel epitel prostat berperan dalam menentukan kadar PSA di dalam sirkulasi. Volume prostat dan PSA serum memprediksi aspek-aspek tertentu dari riwayat alami LUTS dan BPH, dan pria dengan PSA yang lebih tinggi dan ukuran prostat yang lebih besar pada umumnya memiliki tingkat perkembangan yang lebih tinggi yang diukur dengan berbagai parameter. PSA serum juga memprediksi respon terhadap jenis terapi medis tertentu pada pria dengan LUTS dan BPH dan dengan demikian berguna dalam evaluasi dan manajemen pasien ini. Skrining PSA untuk kanker prostat pada populasi umum masih kontroversial tetapi tampaknya berguna pada pria lanjut usia dengan LUTS. Pada pasien dengan

konsentrasi PSA >4 ng/mL, terdapat kemungkinan peningkatan insiden kanker seiring meningkatnya konsentrasi PSA. Kadar PSA dapat meningkat pada berbagai kondisi seperti pembesaran prostat, infeksi, kateterisasi dan kanker prostat. Pada pria tanpa kanker prostat, konsentrasi PSA serum yang lebih tinggi dikaitkan dengan perkembangan BPH. Kadar PSA biasanya mendapat manfaat dari pengobatan inhibitor 5 $\alpha$ -reduktase dimana penghambat 5 $\alpha$ -reduktase dutasteride dan finasteride menurunkan konsentrasi serum PSA.<sup>1,7,12,13</sup>

Hanai dkk tahun 2019 melakukan penelitian mengenai efek tamsulosin pada PSA. Hasilnya, pada kelompok kanker prostat, PSA meningkat secara signifikan setelah pengobatan. Namun, PSA menurun pada kelompok BPH/LUTS.<sup>14</sup> Penurunan ini didasarkan oleh adanya efek apoptosis alfa blocker terhadap prostat. Demir dkk pada tahun 2018 melaporkan indeks apoptosis ditemukan tinggi pada penggunaan silodosin. Pada penelitian ini silodosin memiliki tingkat indeks apoptosis tertinggi.<sup>15</sup>

Telah disebutkan sebelumnya bahwa alfa blocker dapat menyebabkan penurunan PSA. Kejadian ini dapat terjadi akibat proses apoptosis yang disebabkan oleh alfa blocker. *Transforming growth factor-b* (TGF-b) adalah pengatur utama dinamika pertumbuhan prostat dengan menghambat proliferasi sel, menginduksi apoptosis, dan mengatur migrasi sel; gangguan sistem ini akan menyebabkan sel lolos dari apoptosis. Pemulihan pensinyalan TGF-b normal melalui intervensi farmakologis akan memungkinkan aktivasi apoptosis yang dapat menekan pertumbuhan prostat jinak maupun ganas. Studi terbaru menunjukkan bahwa dua antagonis  $\alpha$ 1-adrenoseptor berbasis quinazoline, doxazosin dan terazosin, menginduksi apoptosis dan menghambat migrasi sel prostat jinak dan ganas melalui

aksi independen- $\alpha 1$ , yang melibatkan pensinyalan TGF- $\beta$  dan NF $\kappa$ B intraseluler.<sup>16</sup> Penelitian oleh Minutoli dkk juga mendukung teori ini dimana kelompok obat BPH baik 5-ARI ataupun alfa-blocker seperti tamsulosin meningkatkan apoptosis yang dimodulasi oleh TGF $\beta$ , yang merangsang kematian sel dan melibatkan beberapa faktor transkripsi. Penelitian telah menyebutkan bahwa apoptosis merupakan target yang baik untuk dampak terapeutik jangka panjang dari doxazosin dan terazosin pada BPH. Doxazosin dapat menginduksi apoptosis pada sel prostat jinak dan ganas melalui mekanisme yang dimediasi oleh *tumor necrosis factor receptors* (TNFR) yang merupakan salah satu mekanisme potensial untuk memicu apoptosis.<sup>17</sup>

PSA adalah pemeriksaan yang dilakukan untuk menilai derajat pertumbuhan prostat yang dihasilkan dari sel stroma prostat. Diketahui selama ini, alfa blocker dapat mengurangi gejala pada pasien karena sifatnya yang dapat mengendurkan otot polos. Teori mengenai efek apoptosis dari alfa blocker yang dapat mengurangi volume prostat mungkin juga terkait dengan adanya penurunan gejala tersebut dan secara tidak langsung akan berefek pada penurunan PSA akibat volume yang berkurang. Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis terdorong untuk melakukan penelitian mengenai “Pengaruh pemberian tamsulosin terhadap perubahan kadar prostat specific antigen pada pasien BPH di Kota Padang”

### **Rumusan Masalah**

Apakah terdapat pengaruh pemberian tamsulosin terhadap perubahan kadar prostat specific antigen pada pasien BPH di Kota Padang?

## **Tujuan Penelitian**

### **Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian tamsulosin terhadap perubahan kadar prostat specific antigen pada pasien BPH di Kota Padang

### **Tujuan Khusus**

1. Mengetahui karakteristik pasien BPH di Kota Padang
2. Mengetahui kadar PSA pasien BPH sebelum dan sesudah pemberian tamsulosin di Kota Padang
3. Mengetahui pengaruh pemberian tamsulosin terhadap perubahan kadar prostat specific antigen pada pasien BPH di Kota Padang.

### **Manfaat Penelitian**

#### **Bagi Ilmu Pengetahuan**

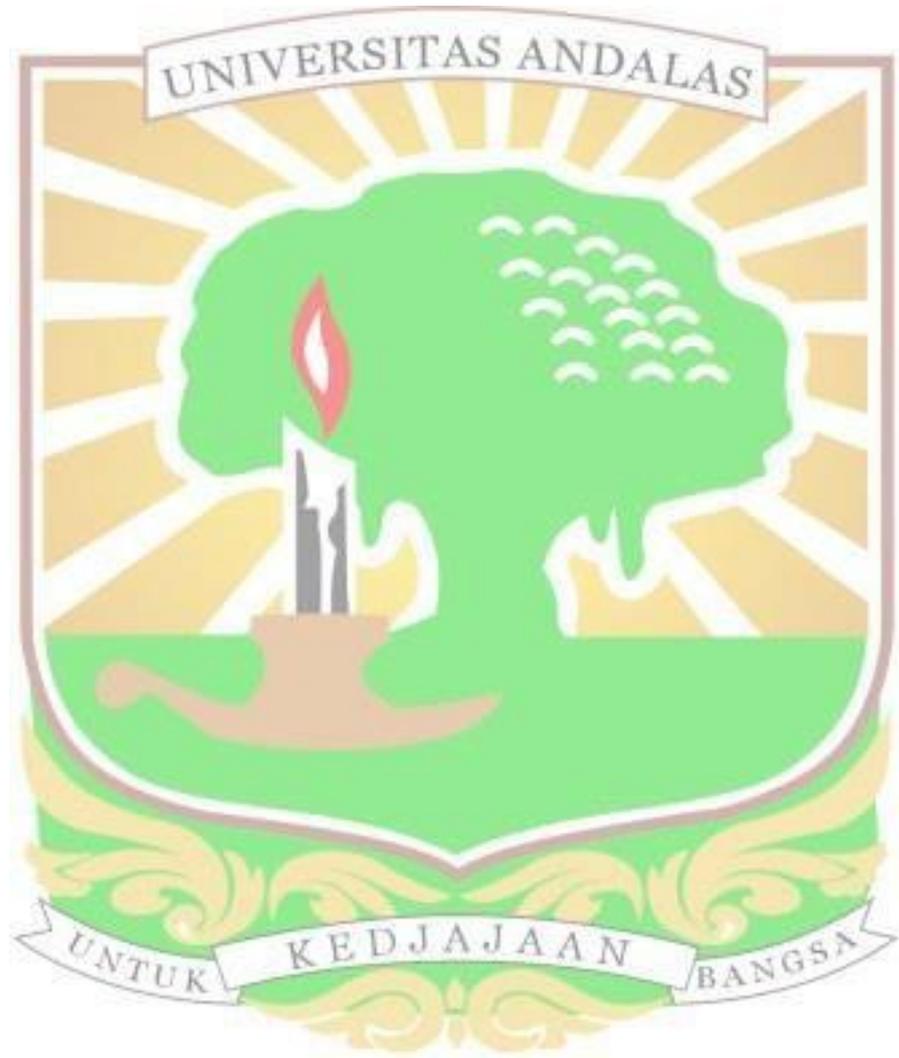
Penelitian ini dapat digunakan untuk menambah pengetahuan mengenai pengaruh pemberian tamsulosin terhadap perubahan kadar prostat specific antigen pada pasien BPH di Kota Padang.

#### **Bagi Institusi**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi pada akademisi dan klinisi mengenai pengaruh pemberian tamsulosin terhadap perubahan kadar prostat specific antigen pada pasien BPH.

### **Bagi Peneliti**

Hasil penelitian ini diharapkan bisa memperkaya pengetahuan terkait pengaruh pemberian tamsulosin terhadap perubahan kadar prostat specific antigen pada pasien BPH dan menjadi referensi untuk penelitian selanjutnya.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2. 1. Hiperplasia Prostat

##### 2. 1. 1. Definisi

Hiperplasia prostat jinak, umumnya dikenal sebagai BPH, merupakan pembesaran jinak dari kelenjar prostat karena pertumbuhan hiperplastik jaringan epitel dan fibromuscular yang tidak teratur pada zona transisi dan zona periuretra.<sup>18</sup>

##### 2. 1. 2. Epidemiologi

Hiperplasia prostat merupakan penyakit yang umum pada pria, dengan prevalensi yang didiagnosis secara histologis meningkat dari 8% pada pria berusia 31-40 tahun, menjadi lebih dari 80% pada pria yang berusia lebih dari 80 tahun.<sup>19</sup>Data dari *Global Burden of Disease* selama periode 1990-2017 mencatat sebanyak 2.427.334 *years lived with disease* terkait BPH pada tahun 2017 saja, hampir 3 kali lebih besar dari penyakit urologis tertinggi berikutnya, kanker prostat (843.227 tahun hidup dengan penyakit).<sup>20</sup>

##### 2. 1. 3. Anatomi Prostat

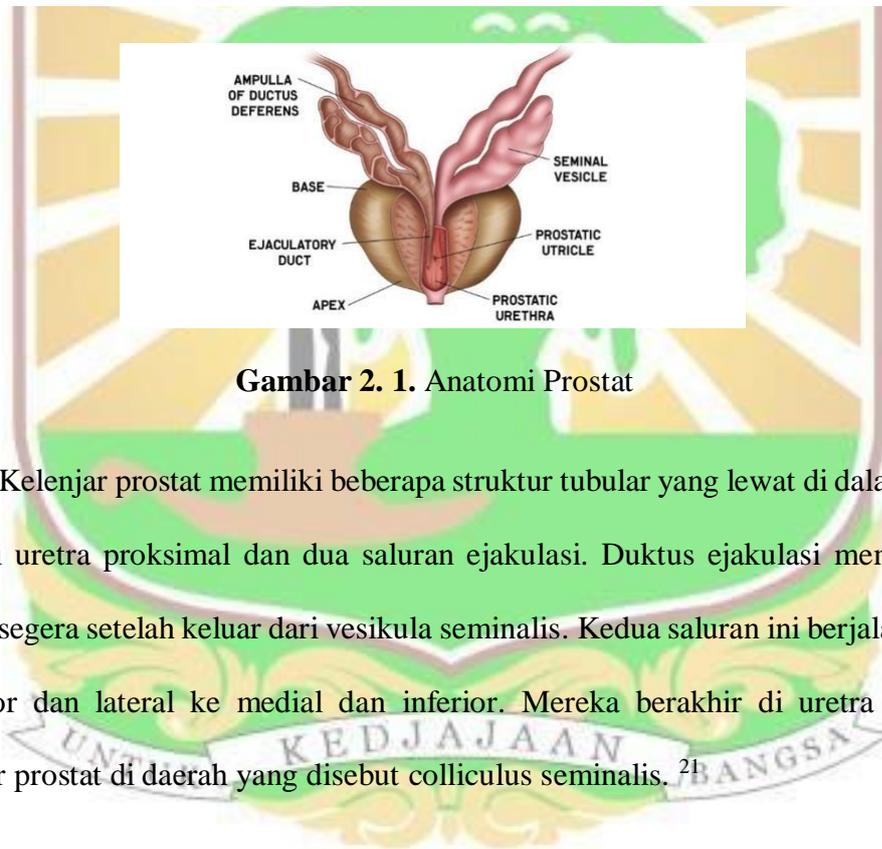
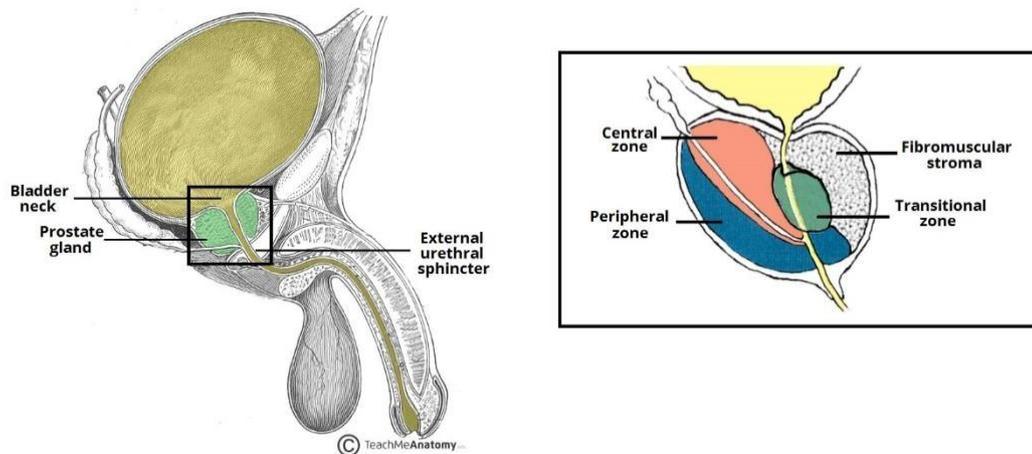
Prostat adalah kelenjar fibromuskular padat yang berbentuk seperti kerucut terbalik, memiliki dasar di atas mengelilingi leher kandung kemih dan apeks di bawah terletak di sfingter uretra eksternal. Prostat terletak langsung di inferior kandung kemih dan membungkus uretra proksimal di panggul yang lebih rendah. Prostat dibungkus sebuah kapsul fibrosa dengan pleksus saraf dan vaskular yang dikelilingi oleh lapisan visceral fasia pelvis.<sup>21</sup>

Prostat berhubungan dengan lingkungan sekitarnya sebagai berikut:

- Anterior: berbatasan dengan bagian posterior simfisis pubis yang dipisahkan oleh lapisan lemak (lemak retropubik) dan pleksus vena (pleksus vena prostatika),
- Posterior: berhubungan erat dengan rektum dan dipisahkan oleh fascia Denonvilliers,
- Inferior: Otot sfingter uretra eksternal berada di bawah prostat yang membungkus uretra membantu mengontrol ejakulasi dan aliran urin,
- Lateral: berhubungan dengan otot levator ani dasar panggul yang ditutupi oleh fascia endopelvis. <sup>21</sup>

Kelenjar prostat secara anatomis terbagi menjadi lima lobus: lobus anterior dan posterior, dua lobus lateral, dan satu lobus median. Pada prakteknya, prostat digambarkan memiliki dua lobus lateral kanan dan kiri dan lobus median. <sup>22</sup>

Kelenjar prostat terdiri dari tiga zona anatomi yang berbeda secara histologis. Zona tengah membentuk dasar kelenjar yang mengelilingi saluran ejakulasi. Zona perifer adalah zona terbesar yang menyusun 70% kelenjar dan mengelilingi sebagian besar zona sentral dan sebagian mengelilingi bagian distal uretra prostatika. Zona transisi adalah zona kelenjar kecil yang mengelilingi sebagian uretra antara kandung kemih dan verumontanum. Terdapat area yang dilambangkan sebagai stroma fibromuskular anterior di dalam prostat dimana daerah ini bukan tersusun atas kelenjar namun berisi jaringan otot dan fibrosa dan mengelilingi bagian inferior. <sup>21</sup>



**Gambar 2. 1. Anatomi Prostat**

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.<sup>21</sup>

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 dan kelenjar getah

bening sakral. 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. <sup>21</sup>

#### **2. 1. 4. Patogenesis dan Patofisiologi**

##### **a. 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.<sup>18</sup>

##### **b. Androgen**

Selain penuaan, faktor lain dari BPH adalah androgen. Androgen terutama turunan testosteron memainkan peran sentral dalam perkembangan fungsional prostat. Cara kerja utama adalah melalui faktor transkripsi yaitu reseptor androgen (AR) yang sebagian besar terletak di dalam sel epitel luminal dan sedikit pada sel stroma prostat. Ekspresi AR mungkin meningkat pada BPH dibandingkan dengan jaringan normal. Aksi AR dalam jaringan prostat ditingkatkan oleh koaktivator yang dapat berinteraksi dengan domain N-terminal, DNA-binding dan/atau ligand-binding reseptor. <sup>7,18</sup>

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 testosteroe terkait usia.<sup>23</sup>

c. Estrogen

Pada pria dengan disfungsi metabolik, volume jaringan adiposa yang lebih besar dapat menyebabkan peningkatan konversi aromatase dari androgen menjadi estrogen. Hal ini dikombinasikan dengan penurunan sekresi testosteroe 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.<sup>18</sup>

d. Inflamasi

Perubahan keseimbangan hormon seks penting dalam BPH, tetapi mungkin mekanisme ini lebih mengarah pada proses mempertahankan hiperplastik dibandingkan menjadi faktor pencetus/penyebab. Hal ini mendasari teori lainnya seperti inflamasi dan faktor pertumbuhan untuk berkembang. Stimulus awal untuk proses inflamasi masih belum diketahui namun beberapa telah diusulkan seperti

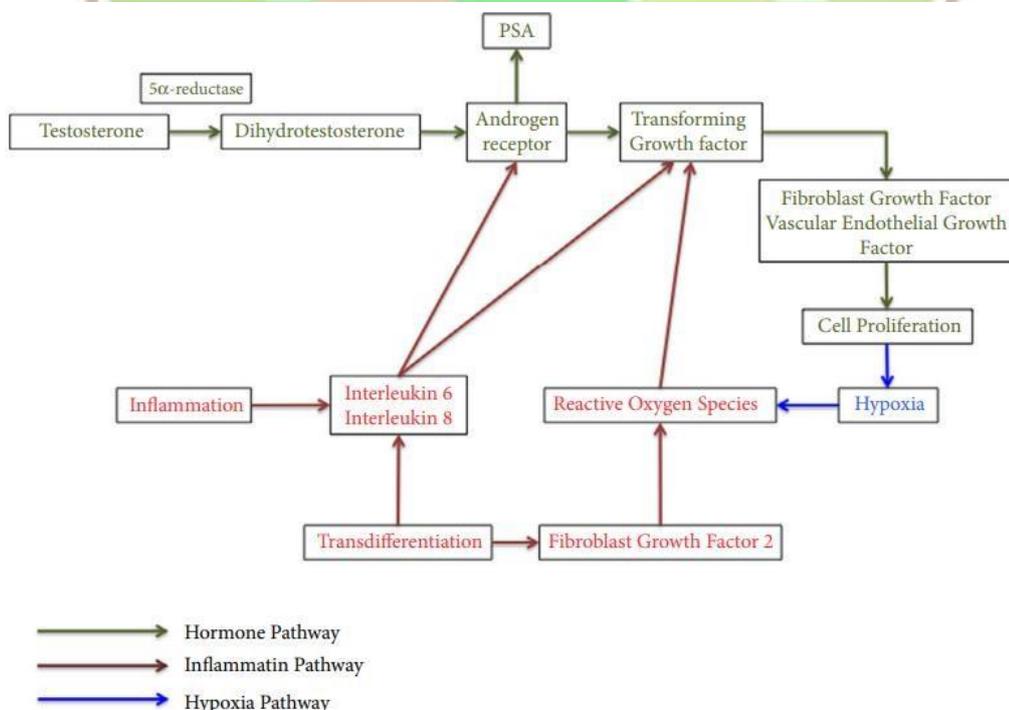
infeksi bakteri (*Escherichia coli*) atau virus (human papillomavirus, herpes simplex), perubahan hormon, faktor diet, respons autoimun, dan refluks urin ke saluran pengumpul prostat. Stimulus awal menyebabkan sel T teraktivasi khususnya untuk melepaskan sitokin dan interleukin (ILs) yang bertanggung jawab atas kerusakan sel, seperti peningkatan ekspresi IL-15 di sel stroma, IL-17 dari sel T, interferon- $\gamma$  dalam sel basal dan stroma serta IL-8 dalam sel epitel. IL-8 dianggap sebagai kunci karena menginduksi ekspresi FGF-2, yang telah terbukti menjadi faktor pertumbuhan kuat untuk sel stroma dan epitel. Proses aktivasi limfosit, pelepasan sitokin, dan hiperplasia yang diinduksi faktor pertumbuhan ini bertindak sebagai siklus yang berlangsung sendiri, yang menyebabkan peradangan kronis dan peningkatan volume prostat secara progresif.<sup>18</sup>

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.<sup>18,23</sup>

#### e. 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- $\beta$ 1 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.<sup>18,23</sup>



**Gambar 2. 2.** Patogenesis Hiperplasia Prostat

Istilah *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH) menggambarkan proses proliferasi sel prostat, pembesaran prostat, atau disfungsi berkemih akibat pembesaran prostat dan obstruksi saluran keluar kandung kemih. 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%.<sup>24</sup>

Patofisiologi obstruksi saluran keluar kandung kemih pada pria dengan BPH telah dikaitkan dengan faktor statis dan dinamis. Obstruksi statis disebabkan oleh pembesaran prostat yang meluas pada uretra prostatika dan saluran keluar kandung kemih, sedangkan obstruksi dinamis terkait dengan kontraksi otot polos prostat. Ukuran prostat merupakan penentu yang sangat lemah dari keparahan gejala dan obstruksi saluran keluar kandung kemih. Meskipun volume prostat tampaknya tidak menjadi prediktor penting dalam keparahan LUTS terdapat bukti bahwa volume prostat berkaitan dengan risiko terjadinya retensi urin.<sup>24</sup>

Terkait dengan komponen hiperplasia, penelitian oleh Lepor dkk mendapatkan rasio stroma: epitel lebih besar pada pria dengan BPH yang bergejala, menunjukkan bahwa komposisi seluler kelenjar bagian dalam (zona transisi) dapat mewakili faktor penting yang berkontribusi terhadap patofisiologi klinis BPH. Selain itu, karena neurotransmitter untuk reseptor 1 adalah norepinefrin, mekanisme lain yang masuk akal berkontribusi pada patofisiologi klinis BPH

adalah peningkatan persarafan adrenergik. Tetapi penelitian lainnya menunjukkan bahwa patofisiologi klinis BPH bukan karena peningkatan persarafan adrenergic sehingga juga disimpulkan kepadatan otot polos prostat tampaknya tidak menjadi faktor utama yang berkontribusi terhadap keparahan LUTS atau peningkatan gejala pada pria dengan BPH klinis. <sup>24</sup>

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. <sup>25,26</sup>

### **2. 1. 5. Manifestasi Klinis**

Pria dengan BPH mungkin mengalami gejala seperti aliran urin yang buruk, frekuensi, urin yang terputus-putus, *dribbling* (menetes) pasca berkemih dan nokturia (*voiding* LUTS). Hal ini terkadang sulit dibedakan dari 'Storage LUTS', yang meliputi urgensi, frekuensi, nokturia, dan inkontinensia sesekali (paling sering karena aktivitas kandung kemih yang berlebihan, terkadang terlepas dari pembesaran prostat). <sup>18</sup>

### **2. 1. 6. Diagnosis**

#### **a. Anamnesis**

Pada pasien BPH dilakukan anamnesis mengenai keluhan dan durasi, Riwayat penyakit pada saluran urogenital, riwayat gangguan neurologis, penyakit komorbid, riwayat konsumsi obat-obatan dan faktor kebiasaan dan stress. Untuk keluhan pasien, terdapat pedoman untuk mengarahkan gejala dimana skor yang

sering digunakan secara umum adalah IPSS yang dibuat oleh American Urological Association (AUA) dan distandarisasi oleh WHO. 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.<sup>10,12</sup>

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:

- 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.<sup>27</sup>

b. 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.<sup>10</sup>

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.<sup>13,26</sup> 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).<sup>12</sup>

c. Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan penunjang pada kecurigaan BPH meliputi urinalisis atau *dipstick* untuk menilai adanya infeksi saluran kemih (ISK), mikrohematuria, proteinuria, dan diabetes melitus pada pasien dengan LUTS, pemeriksaan fungsi ginjal, pemeriksaan *Prostate Specific Antigen* (PSA), pemeriksaan Uroflowmetry untuk mendeteksi gejala LUTS secara objektif, serta pemeriksaan residu urine pascaberkemih.<sup>10</sup>

Urinalisis dapat mendeteksi leukosit, nitrit, eritrosit/hemoglobin, dan glukosa. Adanya leukosit (aktivitas esterase leukosit) merupakan tanda infeksi saluran kemih yang biasanya disebabkan oleh bakteri, dengan *Escherichia coli* bertanggung jawab pada sebagian besar kasus, dan mungkin satu-satunya penyebab dari LUTS. Dalam kasus deteksi leukosit atau aktivitas esterase leukosit positif, sampel urin harus dikirim untuk kultur urin.<sup>12</sup>

*Prostate specific antigen (PSA)* juga penting dalam diagnosis banding. Pada pasien tanpa BPH secara klinis, tanpa prostatitis dan tanpa kanker prostat, PSA umumnya kurang dari 1 g/l. Peningkatan PSA sering terlihat pada pasien setelah enukleasi transurethral adenoma/adenomata prostat. PSA terkait 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.<sup>13,26</sup>

Uroflowmetri (pengukuran laju aliran urin) merupakan alat skrining untuk mengevaluasi dan mengukur laju berkemih pada awal diagnosis dan selama tindak lanjut. Pemeriksaan ini adalah uji urodinamik non-invasif yang memungkinkan penilaian terkait aliran urin (laju aliran urin maksimum, Qmax dan pola aliran—bentuk kurva aliran). Kurva aliran adalah produk dari kekuatan kontraksi otot detrusor dan resistensi pintu kandung kemih.<sup>12</sup>

#### d. Pencitraan

Pemeriksaan USG (transabdominal/transrectal) pada BPH hanya dilakukan jika ada hematuria, ISK, insufisiensi renal, residu urine yang banyak, riwayat batu saluran kemih, dan riwayat pembedahan pada saluran kemih. Pencitraan prostat dilakukan dengan USG transabdominal (TAUS) atau USG transrectal (TRUS) untuk mengukur volume prostat. Volume prostat dibutuhkan untuk memprediksi gejala, perkembangan prostat dan komplikasi. Ukuran prostat juga penting untuk

penentuan terapi seperti operasi terbuka, enukleasi, TURP, TUIP atau terapi minimal invasive serta penentuan pemberian 5-ARI.<sup>10</sup>

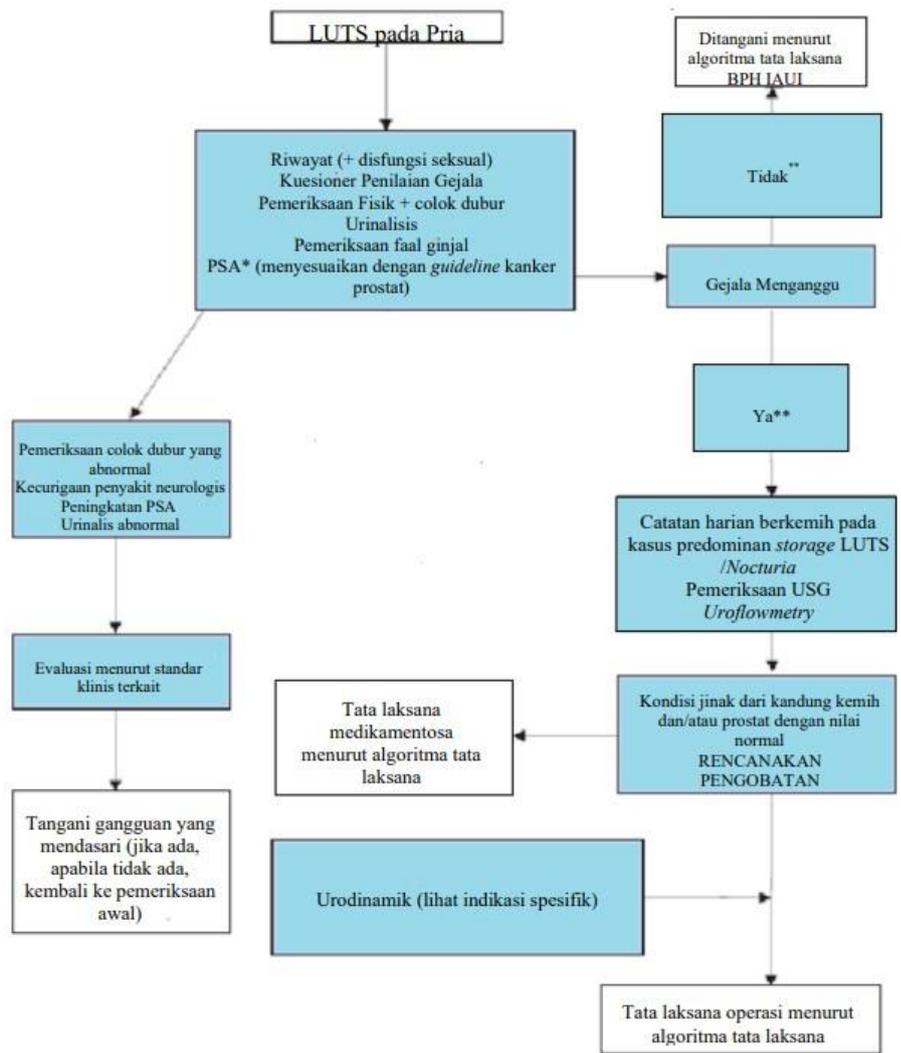
BPH klinis saat ini dapat didiagnosis dengan USG non-invasif dengan mengukur *intravesical prostatic protrusion* (IPP). IPP dinilai dalam potongan sagital dari kandung kemih penuh yang nyaman (sekitar 200 ml) dan dihitung jarak dalam mm dari tonjolan terdalam prostat secara tegak lurus ke dasar di lingkaran 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).<sup>27</sup>

e. Uretrosistostopi

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.<sup>10</sup>

f. 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 urodinamik mungkin masih diperlukan untuk menilai obstruksi dan disfungsi detrusor yang kurang aktif, terutama jika pengobatan yang lebih invasif dipertimbangkan.<sup>10,27</sup>



Gambar 2. 3. Alur penanganan BPH<sup>10</sup>

2. 1. 7. Tatalaksana Alfa Blocker

Alpha-blocker telah dikenal sejak 25 tahun yang lalu untuk manajemen LUTS/BPH. Studi epidemiologi saat ini telah menunjukkan bahwa *alpha-blocker* adalah terapi BPH yang paling banyak diresepkan di Eropa (sebelum fitoterapi, inhibitor 5-alpha-reductase, inhibitor phosphodiesterase tipe 5, antimuscarinics, dan lain-lain).<sup>28</sup>

Penting untuk mengevaluasi penggunaan antagonis alfa-adrenergik karena merupakan salah satu kelas obat yang paling umum diresepkan untuk BPH. Otot polos prostat dan leher kandung kemih mengandung reseptor alfa-1a. Antagonis alfa-adrenergik mengendurkan otot polos prostat dan leher kandung kemih untuk meredakan obstruksi saluran keluar kandung kemih. Terdapat dua jenis alfa blocker yaitu alpha-blocker selektif dan non-selektif dengan profil efek samping yang bervariasi. Alpha-blocker non-selektif meliputi alfusozin, terazosin, dan doxazosin, sedangkan tamsulosin dan silodosin merupakan antagonis alfa-1a selektif.<sup>19,29</sup>

Penelitian oleh Moon dkk mendapatkan bahwa tamsulosin digunakan lebih sering dan jangka lama dibandingkan dengan alfa blocker lainnya. Di antara pasien yang beralih ke alfa blocker kedua, tamsulosin menunjukkan tingkat pengembalian tertinggi bila dibandingkan dengan alfa blocker lainnya. Tamsulosin telah menjadi Alfa 1 blocker yang paling sering diresepkan sejak pertengahan 2000-an, sejalan dengan persistensi dan tingkat pengembalian tertinggi yang ditunjukkan. Data ini mungkin mencerminkan kepuasan pasien dengan 1-blocker dalam pengelolaan BPH, di mana keputusan untuk menghentikan dan mengganti pengobatan farmakologis terutama didasarkan pada perubahan gejala atau efek samping.<sup>30</sup>

Dari sudut pandang patofisiologi, kandung kemih telah diakui sebagai penyebab utama gejala *storage* (terutama sekunder akibat obstruksi kandung kemih kronis) dan gejala *voiding* saat ini dikaitkan dengan obstruksi outlet kandung kemih (mungkin terkait dengan BPH, atau etiologi lain seperti stenosis atau *detrusor sphincter dyssynergia*) dan/atau kandung kemih yang kurang aktif.<sup>28</sup>

Tatalaksana LUTS pada BPH ditargetkan untuk:

- Memperbaiki gejala *voiding* dengan menurunkan *bladder outlet obstruction*

(BPO) akibat BPH, atau memperbaiki kontraksi kandung kemih.

- Memperbaiki gejala *storage* dengan bekerja pada otot detrusor, urothelium, atau bagian lain dari dinding kandung kemih.
- Memperbaiki nokturia secara spesifik dengan mempengaruhi mekanisme dasar spesifik yang berbeda dari yang disebutkan di atas.<sup>28</sup>

LUTS dalam konteks BPH/BPO berkorelasi dengan BOO yang disebabkan oleh komponen statis dan dinamis. Obstruksi statis disebabkan oleh pembesaran prostat itu sendiri yang mempersempit lumen uretra, sedangkan leher kandung kemih dan kontraksi sel otot polos prostat menyebabkan obstruksi dinamis tambahan. Hal ini didukung oleh studi histologis yang mengungkapkan ekspresi yang lebih tinggi dari sel otot polos pada prostat pasien dengan BPH.<sup>28</sup>

Kontraksi prostat dan leher kandung kemih ini dimediasi melalui stimulasi adrenergik endogen dari reseptor alfa dan beta-adrenergik ( $\alpha$ -ARs dan  $\beta$ -ARs). Meskipun  $\alpha$ 2-ARs lebih banyak berada di saluran kemih bagian bawah, reseptor utama yang bertanggung jawab untuk kontraksi otot polos prostat dan leher kandung kemih adalah reseptor  $\alpha$ -1.<sup>28,31</sup>

**Tabel 2. 1.** Daftar obat Alfa blocker

Drug Name	Half-Life (h)	Selectivity
Phenoxybenzamine	24	$\alpha$ 1 and $\alpha$ 2
Alfuzosin	9.1	$\alpha$ 1a, $\alpha$ 1b, $\alpha$ 1d
Doxazosin	22	$\alpha$ 1a, $\alpha$ 1b, $\alpha$ 1d
Prazosin	4 to 7	$\alpha$ 1a, $\alpha$ 1b, $\alpha$ 1d
Silodosin	13.3	$\alpha$ 1a
Tamsulosin	10 to 13	$\alpha$ 1a, $\alpha$ 1d
Térazosine	12	$\alpha$ 1a, $\alpha$ 1b, $\alpha$ 1d

Alpha1-blockers awalnya dikembangkan untuk mengobati hipertensi dan kemudian digunakan untuk LUTS. Oleh karena itu, prazosin, doxazosin, dan terazosin menunjukkan afinitas tinggi untuk semua subtipe reseptor alfa-androgen ( $\alpha$ 1a, 1b, 1d) dan disebut alpha-blocker nonselektif. Alpha-blocker uroselektif memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk subtipe 1a dan 1d yang merupakan reseptor paling dominan di leher kandung kemih dan prostat. Setiap agen yang saat ini digunakan untuk mengobati BPH memiliki afinitas untuk semua subtipe reseptor 1. Selektivitas tamsulosin terhadap 1d setara dengan selektivitasnya untuk 1a yang 10 kali lipat lebih besar dari selektivitasnya untuk 1b.<sup>28,31</sup>

Dengan memperhatikan perbaikan dalam skor IPSS, semua alpha-blocker menunjukkan peningkatan yang signifikan dibandingkan plasebo. Tamsulosin secara signifikan meningkatkan skor IPSS dibandingkan dengan terazosin, pada 4 minggu tanpa perbedaan dalam laju aliran urin maksimum. Sebanyak 68% dan 72% pasien mengalami setidaknya 25% peningkatan skor IPSS dengan silodosin atau tamsulosin. Studi jangka panjang menunjukkan perbaikan IPSS, *bother score*, dan nocturia yang konstan pada 3 dan 4 tahun. Namun, perbaikan ini lebih rendah dibandingkan terapi kombinasi dengan inhibitor 5alpha-reductase pada 9 bulan, 2 dan 4 tahun.<sup>28</sup>

Terazosin dan doxazosin menyebabkan lebih banyak keluhan pusing, kelelahan, dan asthenia, sedangkan tamsulosin menginduksi lebih banyak gangguan ejakulasi. Tamsulosin adalah antagonis  $\alpha$ 1-adrenoseptor yang dirancang khusus untuk pengobatan BPH karena sangat selektif untuk adrenoseptor  $\alpha$ 1A di saluran kemih. Obat ini menghasilkan sedikit atau tidak ada efek kardiovaskular, tidak ada efek dosis pertama, dan pusing jauh lebih sedikit daripada  $\alpha$ -blocker lainnya. Dalam

uji klinis, efek samping tamsulosin meliputi pusing, kelemahan, sakit kepala, dan hidung tersumbat. Gangguan ejakulasi adalah efek samping yang paling sering yang terjadi pada 8% pasien dengan dosis 0,4 mg/hari, dan 18% pasien dengan dosis 0,8 mg/hari. Tamsulosin tersedia dalam tablet 0,4 mg dan dapat ditingkatkan menjadi 2 tablet setiap hari atau 0,8 mg. Walaupun demikian, penghentian obat jarang dilakukan walaupun terdapat efek samping ini dengan tingkat penghentian yang sama untuk semua jenis alfa blocker.<sup>8,26,31</sup>

## 2. 2. PSA

*Prostate-specific antigen* (PSA) adalah enzim protease serin yang diproduksi oleh epitel kolumnar jaringan prostat. Setelah diproduksi, PSA melewati lapisan sel basal, sel endotel, dan membran kapiler untuk memasuki sirkulasi sistemik. Protein semenogelin dan fibronektin bertanggung jawab atas konsistensi seperti gel dari cairan mani. Secara lokal, PSA mencegah koagulasi mani dengan memecah protein ini menjadi peptida yang lebih kecil dan dengan demikian, membantu memfasilitasi impregnasi. Seiring bertambahnya usia, produksi spermatozoa berubah dengan jumlah yang lebih sedikit dan kualitas sperma yang lebih buruk dimana hal ini mengganggu fungsi reproduksi. Namun, produksi PSA meningkat seiring bertambahnya usia. Peningkatan ini dianggap sebagai adaptasi evolusioner yang menganugerahkan kebugaran genetik atas rekan-rekan pria lainnya. Dengan demikian, meningkatkan prevalensi kondisi seperti hiperplasia prostat jinak pada populasi umum. Infeksi, trauma, inflamasi, dan BPH dapat secara sementara meningkatkan kadar PSA serum, yang mengurangi spesifisitas nilai laboratorium untuk digunakan dalam memprediksi kanker prostat. Penelitian telah

menunjukkan bahwa 86% dari individu dengan BPH memiliki PSA serum yang meningkat.<sup>32</sup>

Patut dicatat bahwa tidak satu pun dari penghambat reseptor  $\alpha$ 1-adrenergik yang pernah terbukti secara signifikan mengubah parameter urodinamik, kadar PSA serum, atau volume prostat. Dengan demikian, obat-obatan ini tidak mampu mengubah riwayat alami penyakit secara signifikan. Inhibitor 5-reduktase yaitu finasteride dan dutasteride telah terbukti mengurangi DHT dalam serum hingga 70% dan di prostat hingga 90%. Pada saat yang sama, testosteron serum meningkat 10%. Selama pengobatan, kadar PSA serum berkurang 50%, dan seiring waktu total volume prostat menurun 15% sampai 25% karena apoptosis dan penyusutan kompartemen epitel kelenjar baik di zona transisi dan perifer prostat.<sup>13,26</sup>

### **2. 3. Pengaruh pemberian Alfa Blocker terhadap PSA**

*Prostate Specific Antigen* (PSA) adalah marker untuk kanker prostat dan BPH. Hubungan antara PSA dan volume prostate telah sering diuji pada pria dengan BPH yang digunakan untuk menentukan bagaimana PSA memprediksi volume prostate. Volume prostate pada kasus BPH sangat terkait dengan gejala sumbatan pada pasien sehingga semakin besar volume prostat maka akan meningkatkan keparahan gejala LUTS.<sup>33</sup>

Sebuah studi klinis prospektif oleh Hanai dkk tahun 2009 dilakukan di Jepang pada 48 pasien pria selama Mei 2004 hingga Desember 2007. Pada studi ini, pasien dengan kadar PSA 4,0-9,9 ng/ml yang tidak memiliki temuan klinis penting seperti retensi urin, infeksi saluran kemih dan kanker prostat diberikan tamsulosin 0,2 mg sekali sehari selama 3 bulan, dan kemudian menjalani biopsi prostat. Hasilnya, pada kelompok kanker prostat, PSA meningkat secara signifikan

setelah pengobatan. Namun, PSA menurun pada kelompok BPH/LUTS. *Alpha 1 blocker* secara signifikan memperbaiki status buang air kecil (gejala subjektif dan parameter urodinamik) pada kelompok BPH/LUTS. Pemberian *alpha 1 blocker* berkaitan dengan tingkat PSA yang menurun sedikit pada penelitian ini.<sup>14</sup>

Pada penelitian sebelumnya, efek apoptosis terazosin, doxazosin, alfuzosin, dan tamsulosin dipublikasikan. Dengan adanya efek apoptosis pada sel prostat maka terapi alfa blocker dapat menurunkan volume prostat sehingga faktor sumbatan akibat volume pada BPH dapat diatasi dan akan menurunkan gejala pada pasien. Dengan demikian, kemungkinan kemanjuran klinis obat ini dapat bermanfaat untuk BPH simptomatik. *Alpha-blocker* dapat meningkatkan apoptosis pada jaringan prostat baik pada kelenjar dan/atau otot polos. Penelitian oleh Demirkaya pada tahun 2018 melaporkan indeks apoptosis ditemukan tinggi pada penggunaan silodosin. Pada penelitian ini silodosin memiliki tingkat indeks apoptosis tertinggi pada prostat di antara alpha-blocker lainnya yang digunakan selama perawatan medis BPH. Gejala buang air kecil berkurang dan kualitas hidup meningkat dengan pemberian silodosin. Dengan demikian, faktor statis (sumbatan) selama BPH dapat dikurangi dengan silodosin.<sup>15</sup>

Pada tahun sebelumnya, Paick dkk menilai efek alfa<sub>1</sub>-antagonis (terazosin, derivat sulfonamid dan tamsulosin) pada PSA. Pada penelitian ini dilakukan penilaian volume zona transisi dan volume total prostat dan didapatkan tamsulosin dosis 2 mg dan 4 mg memiliki kecenderungan yang lebih tinggi untuk penurunan volume zona transisi dibandingkan pemberian dosis 0,2 mg dengan kecenderungan 10,8 kali dan 9,0 kali secara berturut-turut. Penurunan volume ini akan berefek pada penurunan kadar PSA pada pasien.<sup>34</sup>

Banyak jalur yang menjelaskan kejadian apoptosis dalam prostat setelah pemberian alfa-blocker. Hasil terbaru menunjukkan bahwa doxazosin memicu apoptosis dalam sel prostat jinak dan ganas melalui mekanisme *tumor necrosis factor receptor family* (TNFR). Doxazosin memiliki efek pada ekspresi CD40 dan CD95 pada epitel prostat. TNFR seperti CD95 (FAS), TNFR-1, TNFR-2, dan CD40 disebutkan bertanggung jawab dalam memicu apoptosis. CD95 teroligomerasi membentuk kompleks pensinyalan yang menginduksi apoptosis. Dua jalur pensinyalan (tipe I dan II) telah diidentifikasi yaitu TNFR-1 dan TNFR-2. TNFR-1 dan TNFR 2 mampu memediasi informasi untuk kelangsungan hidup sel serta sinyal apoptosis. CD40 dapat memediasi sinyal proapoptosis dan antiapoptosis. Keseimbangan TNFR memainkan peran penting dalam respons apoptosis sel epitel prostat. Doxazosin meningkatkan ekspresi reseptor TNF dan mungkin mendukung *upregulation* yang terjadi secara alami dari keluarga reseptor TNF. <sup>35</sup>

Pengobatan antagonis 1-adrenoreseptor menyebabkan apoptosis sel epitel dan mesenkim prostat. Namun, berbedanya kompartemen *stem cell* dalam prostat dapat menghalangi efek antagonis 1-adrenoreseptor pada pengurangan volume prostat. Telah ditunjukkan bahwa jaringan epitel prostat mengandung populasi 1-1,38% dari sel epitel dan menunjukkan aktivitas siklus sel yang rendah. <sup>35</sup>

*Transforming growth factor* (TGF)-beta1 memiliki efek antiproliferatif dan sitotoksik yang kuat pada sel epitel prostat jinak. Selain itu, bukti eksperimental baru-baru ini menunjukkan deregulasi jalur transduksi sinyal yang melibatkan TGF-beta dan gangguan perlekatan sel ke matriks ekstraseluler sebagai mekanisme potensial yang mendasari efek apoptosis antagonis alfa1-adrenoreseptor berbasis quinazoline pada sel prostat. <sup>34</sup>

Serum PSA berguna tidak hanya dalam memperkirakan ukuran prostat, tetapi juga dalam memprediksi respon terhadap manajemen medis dengan alfa-blocker. Akan tetapi, penelitian mengenai ini sangat bervariasi. Penelitian oleh Roehrborn tahun 2008 mendapatkan dengan meningkatnya PSA serum, a-blocker mengurangi risiko setara dengan placebo di semua kadar PSA dengan pengobatan 5-ARI cukup efektif pada kelompok kenaikan PSA moderat dan lebih efektif dibandingkan dengan a-blocker pada kelompok PSA yang lebih tinggi, dan terapi kombinasi keduanya dapat menghasilkan pengurangan volume terbaik, terutama pada pasien dengan PSA serum tertinggi. <sup>26</sup>

#### **2. 4. Kerangka Teori**

Androgen terutama turunan testosteron memainkan peran sentral dalam perkembangan fungsional prostat. Androgen berperan dalam diferensiasi dan juga proliferasi prostat. Testosterone diubah menjadi bentuk aktifnya yaitu Dihidrotestosteron oleh 5- $\alpha$  reductase yang selanjutnya hormone ini akan berikatan dengan reseptor androgen. <sup>7,18</sup> Androgen mempengaruhi pertumbuhan prostate pada 3 gelombang kehidupan yaitu pubertas, dewasa dan lanjut usia. Pada gelombang ketiga pertumbuhannya cukup berbeda dari 2 gelombang sebelumnya dimana proliferasi hanya mempengaruhi zona transisi. Selain androgen, inflamasi juga berperan dalam perkembangan proliferasi prostat dengan pelepasan IL-6 dan IL-8 akan menginduksi FGF-2 yang berperan dalam proliferasi. <sup>23</sup>

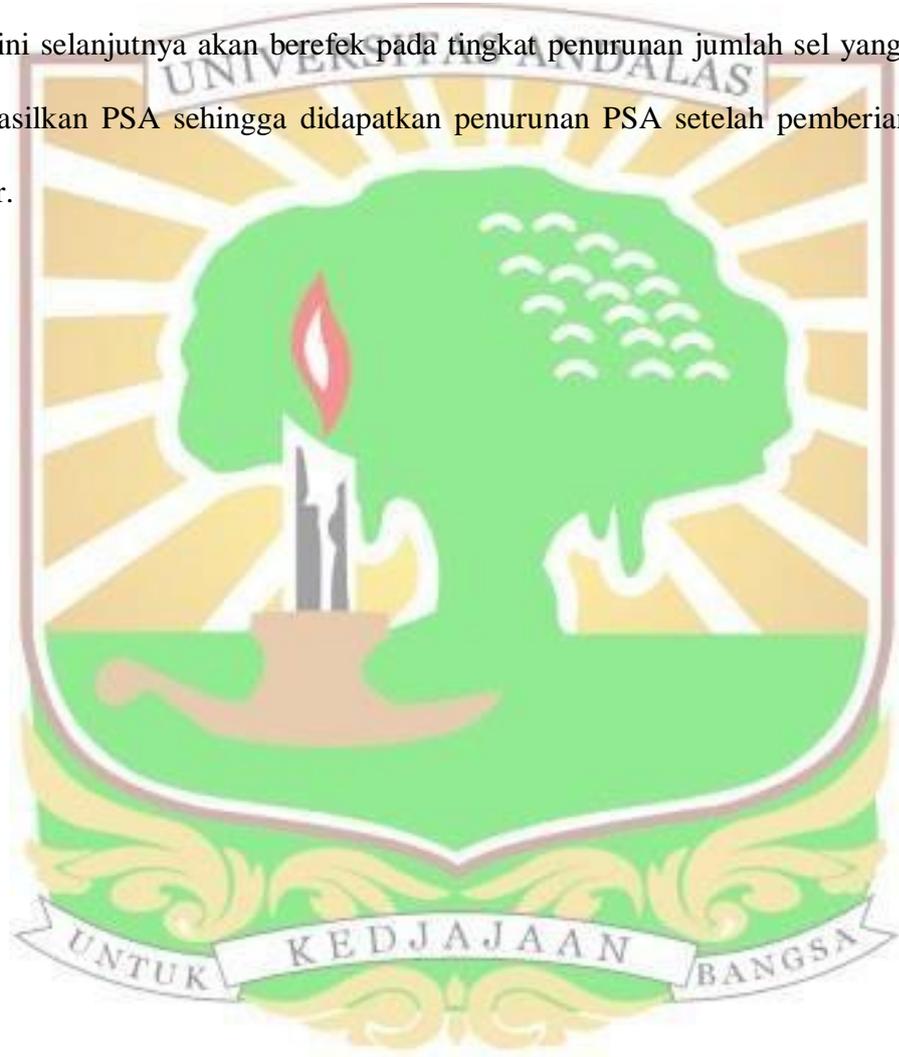
Faktor pertumbuhan berperan dalam proses proliferasi ataupun apoptosis. Faktor pertumbuhan yang terlibat pada prostat meliputi *keratinocyte growth factor* (KGF), *epidermal growth factor* (EGF), *fibroblast growth factor* (FGF) dan IGF, yang semuanya mendorong proliferasi; sedangkan TGF-1 mendorong terjadinya

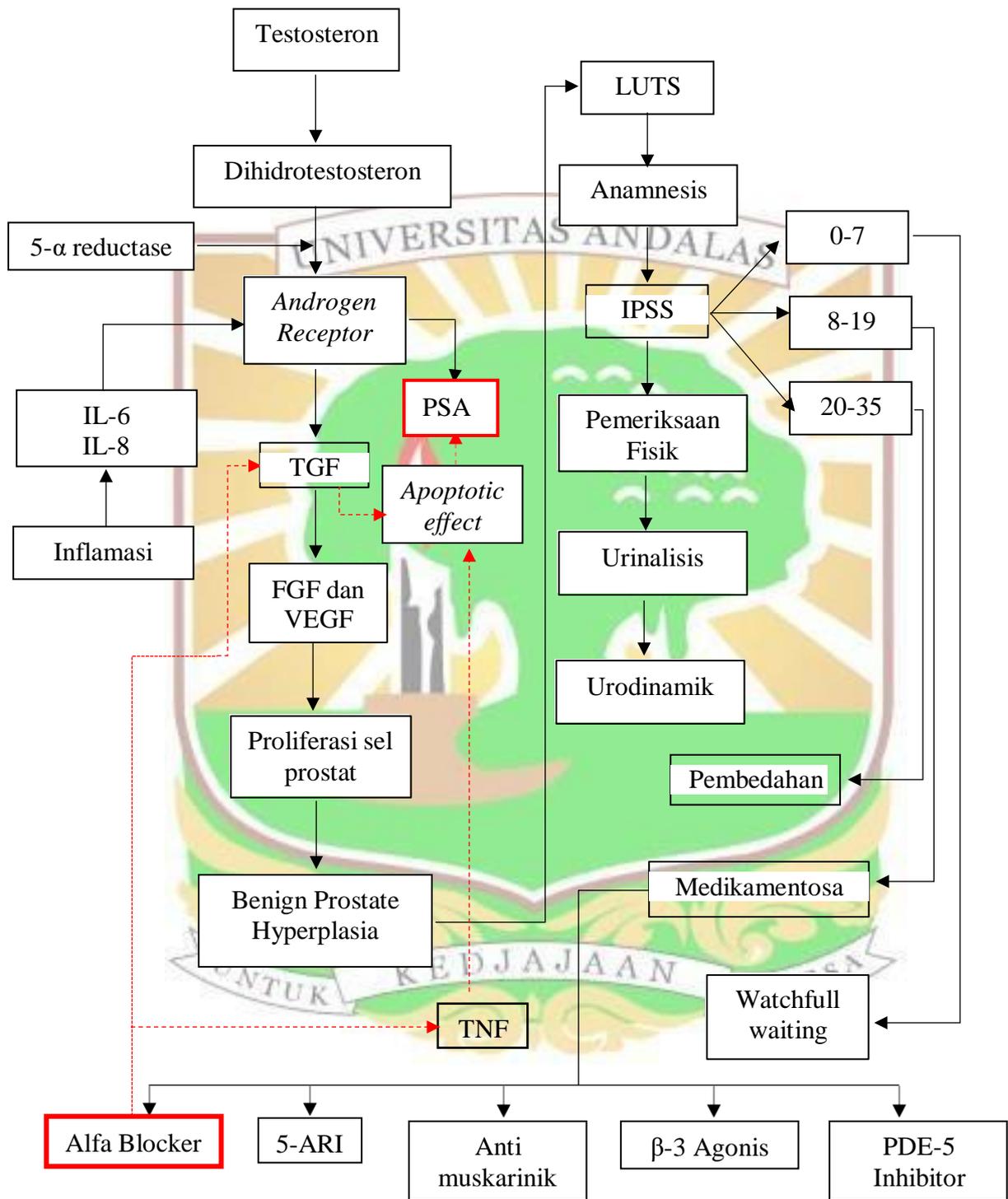
apoptosis. Aktivasi AR menyebabkan peningkatan faktor pertumbuhan yang bertanggung jawab dalam proliferasi seperti yang ditemukan dimana fibroblas penderita BPH yang mengekspresikan AR mengekspresikan FGF-2 dan FGF-7 secara berlebihan. TGF- $\beta$ 1 menginduksi diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas di stroma dan mengatur respons sel epitel terhadap IGF-1 yang dimediasi oleh sumbu sel stroma-epitel, menghasilkan hiperplasia yang terkait dengan BPH.<sup>18,23</sup> Gangguan persinyalan TGF- $\beta$  akan berdampak pada tingkat proliferasi sel prostat dimana Ketika ekspresi TGF- $\beta$  sangat meningkat akan menyebabkan apoptosis namun dalam kadar yang rendah TGF- $\beta$  bekerja cukup membantu diferensiasi fibroblast.

*Prostate-specific antigen* (PSA) adalah enzim protease serin yang diproduksi oleh epitel kolumnar jaringan prostat. PSA berfungsi mencegah koagulasi mani dengan memecah protein ini menjadi peptida yang lebih kecil dan dengan demikian, membantu memfasilitasi impregnasi Ketika terjadi peningkatan aktivitas pada sel prostat maka enzim ini juga akan ikut serta meningkat.<sup>32</sup>

Terapi pada BPH meliputi medikamentosa dan pembedahan. Terapi medikamentosa yang diberikan pada BPH diantaranya adalah alfa blocker, 5ARI, Anti muskarinik, Beta 3 agonis, PDE-5Inhibitor serta yang masih diuji adalah fitoterapi.<sup>19,26</sup> Alfa 1 blocker merupakan terapi yang paling umum diresepkan pada BPH. Selama ini, pemberian Alfa 1 blocker telah terbukti menurunkan gejala pada pasien secara signifikan dengan menurunkan kontraksi otot polos dinding kandung kemih sehingga gejala dinamis pada pasien akan berkurang. Namun, terdapat teori bahwa Alfa 1 blocker juga memiliki efek pada volume prostate melalui mekanisme apoptosisnya. Terdapat bukti adanya deregulasi jalur transduksi sinyal yang

melibatkan TGF-beta dan gangguan perlekatan sel ke matriks ekstraseluler yang mendasari efek apoptosis antagonis alfa1-adrenoseptor berbasis quinazoline pada sel prostat. <sup>34</sup> Selain itu, doxazosin juga terbukti memicu apoptosis dalam sel prostat jinak dan ganas melalui mekanisme *tumor necrosis factor receptor family* (TNFR). <sup>35</sup> Hal ini selanjutnya akan berefek pada tingkat penurunan jumlah sel yang akan menghasilkan PSA sehingga didapatkan penurunan PSA setelah pemberian alfa blocker.



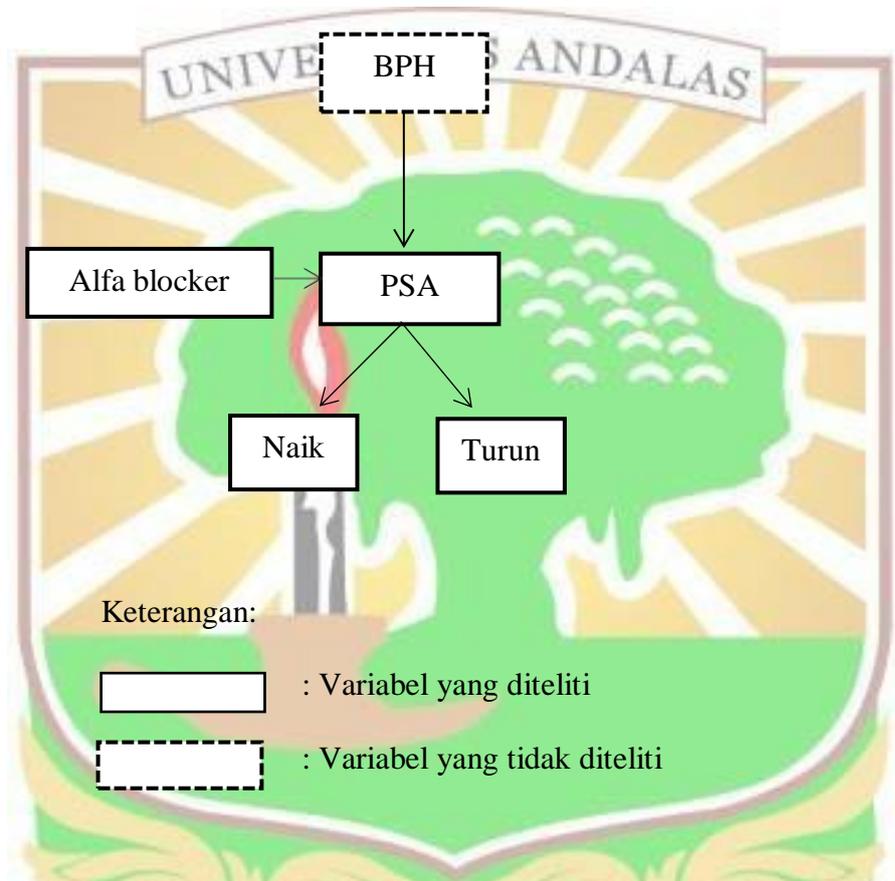


Gambar 2. 4 Kerangka Teori

### BAB III

## KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

### Kerangka Konsep



Gambar 3. 1 Kerangka Konsep

### Hipotesis Penelitian

Berdasarkan rumusan penelitian yang diajukan maka hipotesis penelitian ini adalah terdapat pengaruh pemberian tamsulosin terhadap perubahan kadar Prostat specific antigen pada pasien BPH di Kota Padang.

## BAB IV

### METODOLOGI PENELITIAN

#### **Jenis dan Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif menggunakan metode penelitian analitik dengan desain *prospektive* untuk melihat pengaruh pemberian tamsulosin terhadap perubahan kadar *Prostat specific antigen* pada pasien BPH di Kota Padang

#### **Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil, RS BMC, RS Hermina, dan RS Semen Padang Hospital pada bulan Agustus – Desember 2022.

#### **Populasi, Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel Penelitian**

##### **Populasi Penelitian**

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien dengan diagnosis BPH yang berobat di RSUP Dr. Djamil, RS BMC, RS Hermina, dan RS Semen Padang Hospital.

##### **Sampel Penelitian**

Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi.

##### **Kriteria inklusi**

1. Pasien yang baru didiagnosis BPH dengan usia >50 tahun
2. Pasien BPH yang diterapi dengan tamsulosin
3. Pasien dengan PSA awal < 4 ng/ml

### Kriteria eksklusi

1. Pasien dengan ISK
2. Pasien dengan riwayat keganasan prostat
3. Pasien yang mendapatkan pengobatan 5-ARI

Besaran sampel dihitung berdasarkan rumus besar sampel untuk uji hipotesis perbedaan rerata sebelum dan sesudah perlakuan:

$$n = \left[ \frac{Z_{\alpha} \times S^2}{d} \right]$$

$$n = \left[ \frac{(1,59) \times 2,8^2}{1} \right]$$

$$n = 19,82 \approx 20 \text{ sampel}$$

Keterangan:

$Z_{\alpha}$  : deviate baku alpha = 1,59

S : Standar Deviasi = 2,8

d : ditetapkan 1

Berdasarkan hasil perhitungan sampel di atas didapatkan jumlah sampel minimal sebanyak 20 sampel.

### Teknik Pengambilan Sampel

Sampel diambil secara *consecutive sampling*. Pada cara ini peneliti mengambil semua pasien yang telah diagnosis BPH dan memenuhi kriteria sampai jumlah sampel minimal tercapai.

## Variabel Penelitian

1. Variabel independen : Tamsulosin
2. Variabel dependen : kadar PSA

## Definisi Operasional

### 1. Kadar PSA (*Prostate specific antigen*)

- a. Definisi : Jumlah kadar protein yang diproduksi oleh sel-sel kelenjar prostat di dalam darah.
- b. Cara ukur : Observasi rekam medis
- c. Alat ukur : Rekam medis pada labor yang sama sebelum dan sesudah pemberian Tamsulosin
- d. Hasil ukur : ng/ml
- e. Skala ukur : Ratio

### 2. Tamsulosin

- a. Definisi : Alfa blocker selektif yang bekerja dengan cara mengendurkan otot polos prostat dan leher kandung kemih untuk meredakan obstruksi saluran keluar kandung kemih. Tamsulosin yang dipakai generik dengan dosis 0,4 mg
- b. Cara ukur : Observasi rekam medis
- c. Alat ukur : Rekam medis
- d. Hasil ukur :
  1. Pre-terapi
  2. Post-terapi
- e. Skala ukur : Nominal

## Instrumen Penelitian

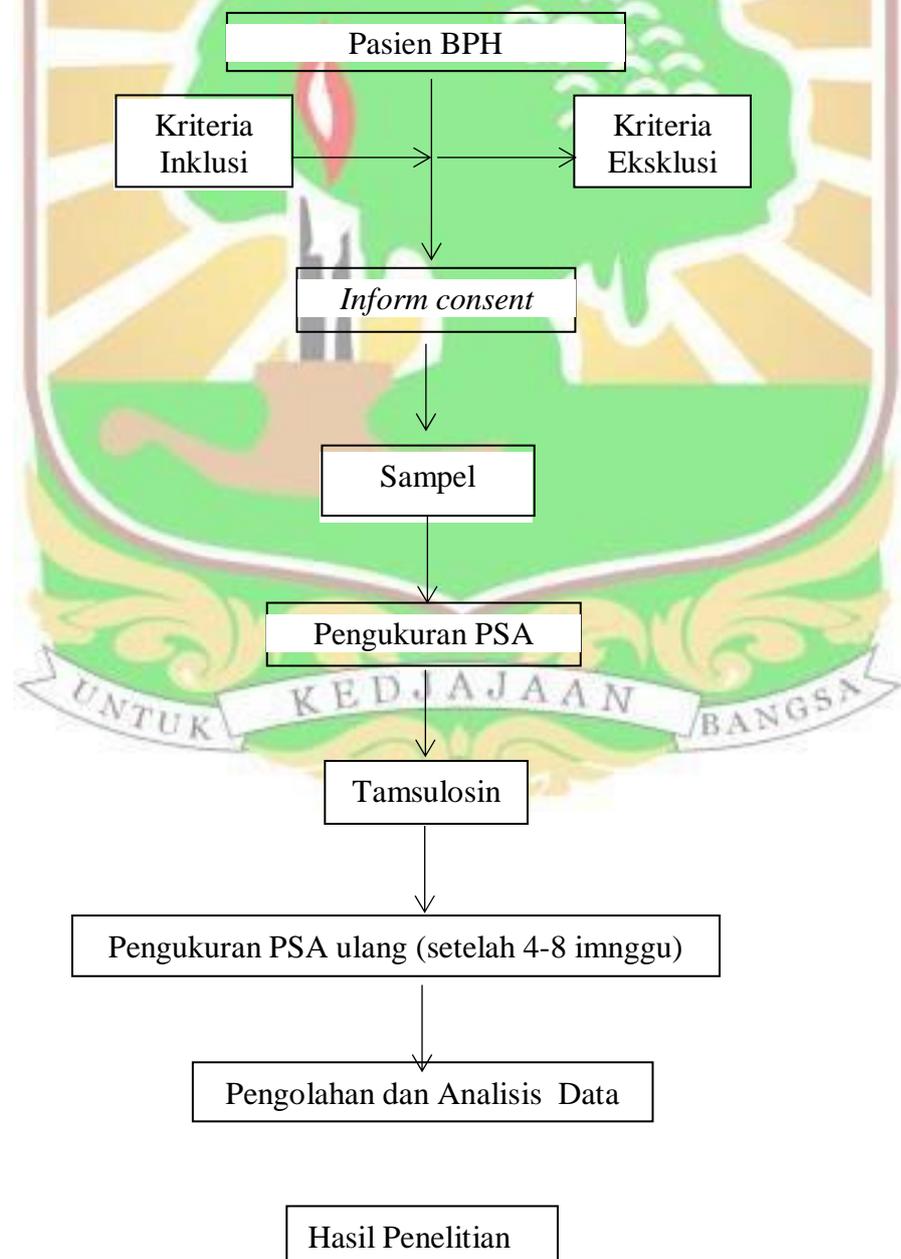
Instrumen penelitian ini adalah lembaran *inform consent* dan catatan rekam

medis pasien BPH di RSUP Dr. M. Djamil, RS BMC, RS Hermina, dan RS Semen Padang Hospital.

### Jenis dan Prosedur Pengumpulan Data

Jenis data yang digunakan adalah data primer. Data primer adalah data yang didapat melalui proses penelitian, pada penelitian ini data primer adalah data pengukuran PSA setelah pemberian tamsulosin.

Alur penelitian yang akan dilakukan sebagai berikut :



## Pengelolaan dan Analisis Data

### Pengelolaan Data

Data yang telah terkumpul akan dilakukan pengolahan data melalui proses sebagai berikut :

1. *Editing*, yaitu memperbaiki kualitas data serta menghilangkan keraguan data. Editing dilakukan dengan mengecek kembali kelengkapan pengisian data. Hal yang diperhatikan adalah kelengkapan data demografik pasien berupa usia, kuisioner IPSS *score* dan data laboratorium berupa kadar PSA serta kejelasan tulisan dan keseragaman satuan ukuran.
2. *Coding*, memberikan kode terhadap data yang telah didapatkan dengan menggunakan angka untuk memudahkan dalam menganalisis data.
3. *Tabulating*, memasukkan data ke dalam tabel-tabel dan mengatur angka-angka sehingga dapat dihitung jumlah kasus dalam berbagai kategori.
4. *Analyzing*, mengelompokkan, membuat suatu urutan, memanipulasi serta membuat data menjadi mudah untuk dibaca.

### Analisis Data

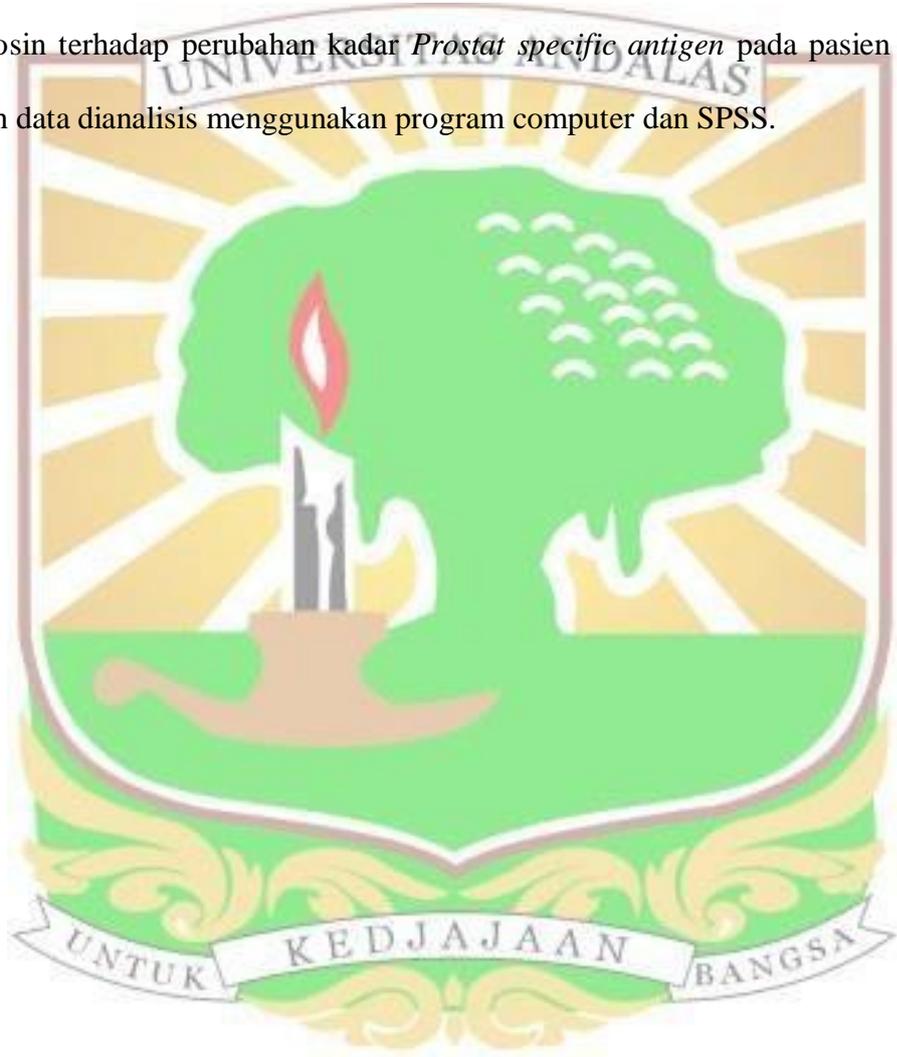
Analisis data dilakukan dalam penelitian ini yaitu:

1. Analisis Univariat

Analisis univariat digunakan untuk mengetahui gambaran variable dependen dan independen penelitian. Hasil analisis ini bertujuan untuk menggambarkan distribusi frekuensi karakteristik sampel dalam bentuk tabel.

## 2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat untuk melihat adanya perbedaan yang bermakna antara variabel independen dengan variabel dependen. Pada penelitian ini analisis bivariat menggunakan analisis *T dependent test* untuk melihat pengaruh pemberian tamsulosin terhadap perubahan kadar *Prostat specific antigen* pada pasien BPH. Seluruh data dianalisis menggunakan program computer dan SPSS.



**BAB V**  
**HASIL PENELITIAN**

**5. 1. Karakteristik pasien BPH di Kota Padang**

**Tabel 5. 1** Karakteristik pasien BPH di Kota Padang

<b>Karakteristik</b>	<b>Mean±SD</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
<b>Usia (tahun)</b>	67,5±7,7		
<b>Pendidikan</b>			
SD		3	13,0
SMP		2	8,7
SMA		14	60,9
Perguruan Tinggi		4	17,4
<b>Pekerjaan</b>			
Petani		5	21,7
Buruh		1	4,3
Pedagang		2	8,7
Wiraswasta		9	39,1
Pegawai Negeri Sipil		2	8,7
Pensiunan		4	17,4
<b>Skor IPSS</b>			
<i>Mild</i>		0	0
<i>Moderate</i>		6	26,1
<i>Severe</i>		17	73,9
<b>Total</b>		<b>23</b>	<b>100</b>

Pada penelitian ini didapatkan rerata usia pada pasien BPH adalah 67,5±7,7 tahun. Sebagian besar pasien memiliki status pendidikan yang baik (SMA [60,9%] dan perguruan tinggi [17,4%]). Pekerjaan pasien paling banyak adalah wiraswasta (39,1%) dan petani (21,7%). Pada penilaian skor IPSS didapatkan 17 pasien (73,9%) memiliki skor berat dengan sisanya (6 pasien, 17%) memiliki skor moderat.

## 5. 2. Kadar PSA sebelum dan sesudah pemberian tamsulosin pasien BPH di Kota Padang

**Tabel 5. 2.** Gambaran kadar PSA sebelum dan sesudah pemberian tamsulosin pasien BPH di Kota Padang

	Mean	Median	Min-max	Standar Deviasi
Kadar PSA awal	1,78	1,56	0,52-3,77	0,95
Kadar PSA akhir	1,68	1,66	0,48-3,42	0,86

Pada penelitian ini didapatkan kadar PSA awal sebesar 1,78 dan kadar PSA akhir adalah 1,68 sehingga dapat dilihat rerata kadar PSA menurun sebesar 0,10 setelah pemberian tamsulosin.

## 5. 3. Pengaruh Pemberian Tamsulosin Terhadap Perubahan Kadar Prostat Spesifik Antigen Pada Pasien BPH di Kota Padang

**Tabel 5. 3.** Uji normalitas

	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
Kadar PSA akhir	0,943	23	0,212
Kadar PSA awal	0,929	23	0,102

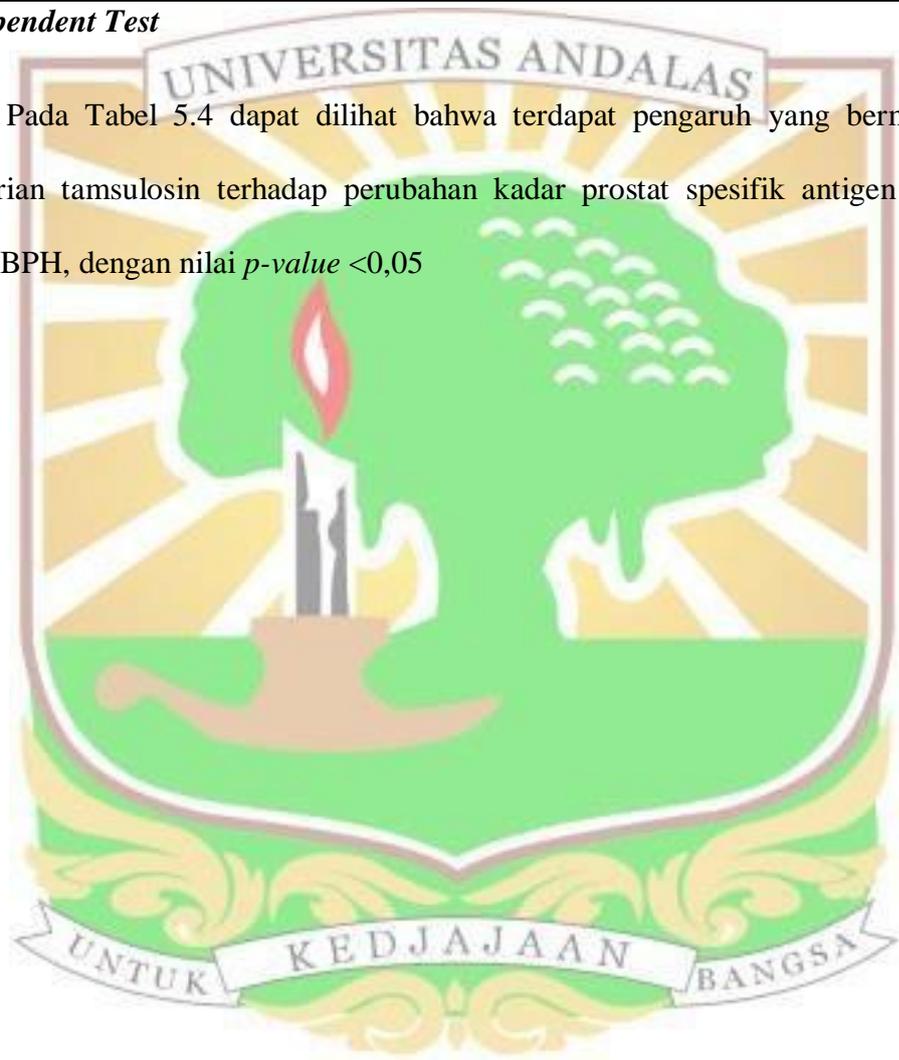
Analisis Bivariat yang digunakan untuk mengetahui pengaruh pemberian tamsulosin terhadap perubahan kadar prostat spesifik antigen pada pasien BPH adalah analisis *T dependent test*. Namun, sebelum dilakukan analisis ini, data Kadar PSA harus dilakukan uji normalitas terlebih dahulu. Uji normalitas yang digunakan adalah *Shapiro wilk test* dikarenakan jumlah sampel kurang dari 50 sampel. Pada Tabel 5.3 dapat dilihat bahwa data terdistribusi normal yang ditunjukkan dengan nilai signifikansi uji normalitas  $> 0,05$  yaitu 0,212 dan 0,102. Maka analisis *T dependent test* layak digunakan.

**Tabel 5. 4.** Pengaruh pemberian tamsulosin terhadap perubahan kadar *prostate specific antigen* pada pasien BPH di Kota Padang

	<b>Mean</b>	<b>Standar Deviasi</b>	<b>*<i>p-value</i></b>
Kadar PSA awal	1,7	0,9	0,01
Kadar PSA akhir	1,6	0,8	

**\**T Dependent Test***

Pada Tabel 5.4 dapat dilihat bahwa terdapat pengaruh yang bermakna pemberian tamsulosin terhadap perubahan kadar prostat spesifik antigen pada pasien BPH, dengan nilai *p-value* <0,05



## BAB VI

### PEMBAHASAN

#### 6. 1. Karakteristik Pasien BPH

Pada penelitian ini didapatkan rerata usia pada pasien BPH adalah  $67,5 \pm 7,7$  tahun. Hasil serupa ditemukan oleh Prasetyo et al di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar dimana sebagian besar pasien BPH memiliki usia 61-70 tahun. Baradhi et al juga menyatakan dalam tinjauan sistematisnya prevalensi histologi BPH dari autopsi adalah sekitar 50-60% pada laki-laki 60 tahun dan meningkat menjadi 80-90% pada pasien 70 tahun ke atas.<sup>36-38</sup> Prostat adalah kelenjar reproduksi aksesori pria yang memiliki insiden penyakit yang tinggi, baik jinak maupun ganas, yang terjadi seiring dengan penuaan. Penelitian pada model tikus menemukan massa prostat meningkat secara signifikan antara tikus muda dan tua karena peningkatan proliferasi sel. Selain itu, pada tikus terjadi peningkatan fibrosis dan deposisi kolagen yang signifikan di dalam uretra prostat pada tikus yang mengalami gangguan berkemih, menunjukkan bahwa perubahan kolagen dapat mengubah buang air kecil yang normal. Terakhir, perubahan hormone yang terjadi seiring dengan penambahan usia juga berkontribusi dalam ditemukannya lebih banyak usia lanjut pada penderita BPH.<sup>39</sup>

Sebagian besar pasien memiliki status pendidikan yang baik (SMA [60,9%] dan perguruan tinggi [17,4%]). Penelitian oleh Sarauw tahun 2021 menyebutkan adanya pengaruh pendidikan pada BPH terkait dengan tingkat kesadaran berobat. Pasien dengan status pendidikan yang rendah biasanya datang ke rumah sakit setelah keadaan BPH semakin berat yang menyebabkan tatalaksana pada pasien dibutuhkan yang lebih tinggi yang tidak cukup dengan medikamentosa saja.<sup>40</sup> Akan

tetapi, pada penelitian ini, sebagian besar pasien datang dengan IPSS score yang sudah tinggi yang menunjukkan status pendidikan yang cukup bagus tidak menentukan perhatian seseorang terhadap penyakitnya.

Pekerjaan pasien paling banyak adalah wiraswasta (39,1%) dan petani (21,7%). Lestari et al pada tahun 2014 melakukan penelitian mengenai pekerjaan dan kejadian BPH di RSUD Achmad Moechtar dan menghubungkan pekerjaan dengan kadar hormone yang dikeluarkan dimana pasien dengan pekerjaan berat menyebabkan lebih banyaknya produksi hormone testosterone sehingga risiko kejadian BPH menjadi meningkat.<sup>6</sup> Penelitian lainnya oleh Maharany di Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin Bandar Lampung tahun 2022 menemukan sebagian besar penderita BPH memiliki pekerjaan berat (90% responden).<sup>41</sup> Pada penelitian ini distribusi pekerjaan beragam dengan pekerjaan berat (buruh, pedagang, dan petani) memiliki proporsi yang lebih sedikit.

Pada penilaian skor IPSS didapatkan 17 pasien (73,9%) memiliki skor berat dengan sisanya (6 pasien, 17%) memiliki skor moderat. Hal ini mungkin dipengaruhi oleh faktor dimana RSUP Dr. M. Djamil Padang merupakan rumah sakit rujukan tersier sehingga pasien yang ditangani adalah pasien lanjutan yang tidak dapat ditatalaksana di faskes sebelumnya. Samudera et al juga melakukan penelitian mengenai gambaran IPSS score dan quality of life pada pasien BPH di tahun 2020 dan menemukan sebagian besar pasien memiliki IPSS score kategori sedang (44,1% responden).<sup>42</sup> Ramadhanurrosita et al juga meneliti hal serupa tahun 2019 dan mendapatkan IPSS score sebagian besar pasien adalah moderate/sedang (60% responden).<sup>43</sup>

## 6. 2. Kadar PSA sebelum dan sesudah pemberian tamsulosin pasien BPH di Kota Padang

Pada penelitian ini didapatkan kadar PSA awal sebesar 1,78 ng/mL dan kadar PSA akhir adalah 1,68 ng/mL sehingga dapat dilihat rerata kadar PSA menurun sebesar 0,10 ng/mL setelah pemberian tamsulosin. Hasil serupa ditemukan oleh Tubaro et al yang mendapatkan penurunan PSA pada pasien yang terbukti BPH yaitu dari  $7,8 \pm 8,4$  ng/mL menjadi  $7,1 \pm 9,1$  ng/mL. Pada penelitian ini disebutkan penurunan kadar PSA pada pasien dengan temuan biopsi prostat negatif mungkin dihasilkan dari perbaikan dalam dinamika berkemih dengan berkurangnya refluks urin ke dalam saluran prostat karena seperti yang disebutkan PSA terkait dengan derajat inflamasi. Dengan adanya penurunan refluks urin dan perbaikan dinamika berkemih akan mengurangi inflamasi di sekitar prostat. Saat ini belum terdapat alasan untuk efek farmakologis langsung dari tamsulosin pada sel epitel prostat.<sup>44</sup> Namun walaupun demikian, penelitian oleh Kyprianou et al menunjukkan bahwa efek apoptosis doxazosin dan terazosin pada sel prostat dimediasi oleh alfa-blocker berbasis garis quinazo. Penelitian tersebut menyampaikan bukti bahwa selain menyebabkan relaksasi murni otot polos, alfa1-blocker tertentu juga dapat mempengaruhi dinamika pertumbuhan prostat dengan mengubah keseimbangan antara proliferasi sel prostat dan apoptosis tanpa mempengaruhi proses proliferaatif. Hal ini terjadi melalui mekanisme aktivitas simpatik/katekolamin pada pertumbuhan dan diferensiasi sel target. Pada penelitian Kyprianou disebutkan doxazosin menghambat proliferasi sel otot polos pembuluh darah terlepas dari efek antagonis pada adrenoseptor  $\alpha_1$ . Doxazosin dan terazosin dapat mempengaruhi pertumbuhan prostat melalui jalur transduksi sinyal

diferensial yang berpotensi melibatkan pensinyalan TGF-b atau gangguan dalam perkembangan siklus sel, selain itu melalui efek antagonis reseptor alfa, obat ini mengganggu vaskularisasi kelenjar yang menyebabkan iskemik jaringan.<sup>45</sup>

### **6. 3. Pengaruh Pemberian Tamsulosin Terhadap Perubahan Kadar Prostat**

#### **Spesifik Antigen Pada Pasien BPH di Kota Padang**

Pada penelitian ini, terdapat pengaruh yang bermakna pemberian tamsulosin terhadap perubahan kadar prostat spesifik antigen pada pasien BPH. Hasil serupa dilaporkan oleh Pastor et al yang menyebutkan alfa-blocker menurunkan rasio stroma/epitelium yang diprediksi melalui PSA.<sup>46</sup> Penelitian oleh Tubaro et al pada 80 pasien juga mendapatkan penurunan PSA setelah terapi tamsulosin dimana perubahan ini didapatkan signifikan secara statistic.<sup>44</sup>

Alpha-blocker menurunkan ketegangan otot polos di prostat dan saluran kemih, sehingga meningkatkan aliran urin dan menurunkan LUTS. Beberapa penelitian eksperimental telah melaporkan peningkatan apoptosis sel kanker prostat setelah pengobatan dengan alfa-blocker turunan quinazoline, terazosin dan doxazosin. Akan tetapi, disebutkan bahwa efek ini terjadi bukan karna sifat alfa blocker secara umum melainkan efek khusus dari turunan quinazoline yang melibatkan aktivitas pensinyalan TGF-b.<sup>45,47</sup> Namun penelitian lain mengenai tamsulosin dengan TGF-b pada sel endotel glomerulus ditemukan memiliki hubungan dimana Sun et al tahun 2021 menyatakan Tamsulosin menghambat ekspresi faktor fibrosis yang diinduksi glukosa tinggi seperti Col-1 dan TGF-β1 sehingga mencegah terjadi fibrosis. BPH telah disebutkan sebelumnya juga terjadi akibat peningkatan jaringan fibrosis. Dengan adanya efek tamsulosin pada TGF-β1 maka volume prostat dapat berkurang yang berujung juga pada penurunan PSA.

Selain itu, pada penelitian ini juga disebutkan tamsulosin menurunkan TNF-a, IL-6 dan IL-8 yang merupakan sitokin pro-inflamasi. Tamsulosin juga disebutkan menurunkan stress oksidatif dengan menurunkan produksi *reactive oxygen species*. Melalui efek ini, PSA yang merupakan produk inflamasi (diproduksi saat terjadi kerusakan barrier epitel) akan menurun jika inflamasi berkurang.<sup>48</sup> Penelitian oleh Murtola et al mempertegas bukti ini dimana mereka juga menyatakan risiko kanker prostat menurun pada pengguna alpha-blocker dengan PSA $\geq$ 4 ng/ml yang menunjukkan sifat antiproliferatifnya. Namun pada penelitian Murtola tidak dijelaskan teori pasti yang mendasari ini penurunan PSA.<sup>49</sup>

Tubaro et al menjelaskan mekanisme lain dari penurunan PSA akibat tamsulosin dimana terdapat penurunan inflamasi akibat refluks urin yang menurun pada penggunaan alfa blocker. Seperti yang telah diketahui sebelumnya, kenaikan PSA terjadi akibat kerusakan integritas lapisan epitel akibat respon inflamasi.<sup>44</sup>

#### **6. 4. Keterbatasan Penelitian**

Penelitian ini tidak bisa menggunakan labor yang sama sehingga dapat menimbulkan bias pada hasil penelitian. Tapi peneliti berusaha menurunkan bias seminimal mungkin dengan menggunakan laboratorium yang sama sebelum dan sesudah pemberian tamsulosin 0,4 mg.

## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1. Kesimpulan

1. Rerata usia pada pasien BPH adalah  $67,5 \pm 7,7$  tahun dengan sebagian besar pasien memiliki status pendidikan yang baik, berstatus wiraswasta dan memiliki IPSS skor berat.
2. Terdapat penurunan kadar PSA setelah pemberian tamsulosin.
3. Terdapat hubungan antara pemberian tamsulosin dengan penurunan kadar PSA yang signifikan secara statistik

#### Saran

1. Penelitian ini dapat dijadikan rujukan penelitian selanjutnya mengingat sedikitnya penelitian tentang pengaruh tamsulosin dengan kadar PSA.
2. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengetahui efek tamsulosin secara molekuler dalam menurunkan kadar PSA pada pasien BPH.
3. Hati hati dalam pemberian tamsulosin pada pasien kanker prostat karena efek tamsulosin dalam menurunkan kadar PSA.
4. Pada pasien dengan PIN high grade post tindakan dalam evaluasi harus lebih hati-hati dalam menilai kadar PSA karena kemungkinan kadar PSA dapat menurun akibat pemberian tamsulosin

## DAFTAR PUSTAKA

1. Michael Ng A, Baradhi KM. Benign Prostatic Hyperplasia Continuing Education Activity [Internet]. NCBI Bookshelf. 2022 [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558920/>
2. Yeboah ED. PREVALENCE OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AND PROSTATE CANCER IN AFRICANS AND AFRICANS IN THE DIASPORA. *J West Afr Coll Surg.* 2016;6(4):1–30.
3. Xu XF, Liu GX, Guo YS, Zhu HY, He DL, Qiao XM, et al. Global, Regional, and National Incidence and Year Lived with Disability for Benign Prostatic Hyperplasia from 1990 to 2019. *Am J Mens Health.* 2021;15(4).
4. Lee SWH, Chan EMC, Lai YK. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017 Dec 1;7(1).
5. Mulyadi HTS, Sugiarto. Prevalensi Hiperplasia Prostat dan Adenokarsinoma Prostat secara Histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Daerah Cibinong. *Muhammadiyah Journal of Geriatric.* 2020;1(1).
6. Lestari LL. Hubungan usia dan pekerjaan dengan kejadian BPH di Poli Bedah dan ruang rawat inap bedah pria RSUD Achmad Mochtar Bukittinggi tahun 2014. [Bukittinggi]: Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Perintis; 2014.
7. Madersbacher S, Sampson N, Culig Z. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. Vol. 65, *Gerontology.* S. Karger AG; 2019. p. 458–64.

8. Tamsulosin. In: Meyler's Side Effects of Drugs. Elsevier; 2016. p. 702–5.
9. Van der Worp H, Kollen BJ, Vermist T, Steffens MG, Blanker MH. Symptom improvement and predictors associated with improvement after 6 weeks of alpha-blocker therapy: An exploratory, single-arm, open-label cohort study. PLoS One. 2019 Jul 1;14(7).
10. Tjahjodjati, Soebadi DM, Umbas R, et al. Panduan Pentalaksanaan Klinis Pembesaran Prostat Jinak. Bandung: Ikatan Ahli Urologi Indonesia; 2021.
11. Hamid SHI, Mohamedahmed AY, Sharfi AR. Correlation between the Size of the Prostate, Post Void Residual Volume, PSA Level and IPSS in Men with LUTS in Three Major Urology Centers in Khartoum. International Journal of Surgical Research [Internet]. 2020;9(1):1–8. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/339461161>
12. Mamoulakis C, Oelke M. Diagnostic Work-up of LUTS/BPH: From Standard to New Perspectives. In: Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia: From Research to Bedside. Elsevier; 2018. p. 113–33.
13. Roehrborn CG. The utility of serum prostatic-specific antigen in the management of men with benign prostatic hyperplasia. Int J Impot Res. 2008;19–26.
14. Hanai T, Matsumoto S, Shouji S, Usui Y, Tang XY, Kato Y, et al. Changes in PSA due to administration of  $\alpha$ 1-adrenergic receptor blockers in patients with mildly elevated prostate-specific antigen (PSA): comparison between

benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract disease and prostate cancer. *Bulletin of Urology*. 2009;55:187–91.

15. Demir M, Akin Y, Terim KAK, Gulum M, Buyukfirat E, Ciftci H, et al. Evaluation of apoptosis indexes in currently used oral alphablockers in prostate: A pilot study. *International Braz J Urol*. 2018 May 1;44(3):600–7.
16. Tahmatzopoulos A, Kyprianou N. Apoptotic Impact of  $\alpha$ 1-Blockers on Prostate Cancer Growth: A Myth or an Inviting Reality? *Prostate*. 2004 Apr 1;59(1):91–100.
17. Minutoli L, Rinaldi M, Marini H, Irrera N, Crea G, Lorenzini C, et al. Apoptotic pathways linked to endocrine system as potential therapeutic targets for benign prostatic hyperplasia. Vol. 17, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2016.
18. Devlin CM, Simms MS, Maitland NJ. Benign prostatic hyperplasia – what do we know? Vol. 127, *BJU International*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 389–99.
19. Bortnick E, Brown C, Simma-Chiang V, Kaplan SA. Modern best practice in the management of benign prostatic hyperplasia in the elderly. Vol. 12, *Therapeutic Advances in Urology*. SAGE Publications Inc.; 2020.
20. Launer BM, McVary KT, Ricke WA, Lloyd GL. The rising worldwide impact of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2021 Jun 1;127(6):722–8.

21. Singh O, Bolla SR. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Prostate [Internet]. NCBI Bookshelf. 2021 [cited 2022 Sep 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082031/>
22. Aaron LT, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urologic Clinics of North America*. 2016 Aug 1;43(3):279–88.
23. Rastrelli G, Vignozzi L, Corona G, Maggi M. Testosterone and Benign Prostatic Hyperplasia. Vol. 7, *Sexual Medicine Reviews*. Elsevier B.V.; 2019. p. 259–71.
24. Lepor H. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia in the Aging Male Population. *Rev Urol*. 2005;7(suppl 4):S3–12.
25. Reza HS, Ali Z, Tara H, Ali B. Age-specific reference ranges of prostate-specific antigen in the elderly of Amirkola: A population-based study. *Asian J Urol*. 2021 Apr 1;8(2):183–8.
26. Roehrborn CG. ILC IN THE TREATMENT OF BPH Benign Prostatic Hyperplasia: An Overview. 2005.
27. Foo KT. What is a disease? What is the disease clinical benign prostatic hyperplasia (BPH)? Vol. 37, *World Journal of Urology*. Springer Verlag; 2019. p. 1293–6.
28. Baron M, Cornu JN. Medical Aspects of the Treatment of LUTS/BPH: Alpha-Blockers. In: *Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia: From Research to Bedside*. Elsevier; 2018. p. 177–88.

29. Lokeshwar SD, Harper BT, Webb E, Jordan A, Dykes TA, Neal DE, et al. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. Vol. 8, Translational Andrology and Urology. AME Publishing Company; 2019. p. 529–39.
30. Moon HW, Yang JH, Choi JB, Bae WJ, Cho HJ, Hong SH, et al. Prescription pattern of alpha-blockers for management of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
31. Nachawati D, Patel JB. Alpha Blockers [Internet]. NCBI Bookshelf. 2022 [cited 2022 Sep 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556066/>
32. David MK, Leslie SW. Prostate Specific Antigen. NCBI Bookshelf. 2022.
33. Park DS, Oh JJ, Hong JY, Hong YK, Choi DK, Gong IH, et al. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume and lower urinary tract symptoms in a community-based cohort: A large-scale Korean screening study. *Asian J Androl*. 2013 Mar;15(2):249–53.
34. Paick JS, Min CC, Sang HS, Soo WK, Ja HK. Impacts of the quinazoline-based alpha1-antagonist, terazosin, and of the sulfonamide derivative, tamsulosin, on serum prostate-specific antigen and prostate volume. *J Korean Med Sci*. 2008 Jun;23(3):509–13.
35. Chłosta P, Drewa T, Kaplan S.  $\alpha$ -blockade, apoptosis, and prostate shrinkage: How are they related? Vol. 66, *Central European Journal of Urology*. Polish Urological Association; 2013. p. 189–94.

36. Prasetyo ZA, Budaya TN, Daryanto B. Characteristics of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) Patients Undergoing Transurethral Resection of the Prostate (TURP). *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2021 Aug 31;31(4):4.
37. Baradhi NM. *Benign Prostatic Hyperplasia*. Statpearls Publishing. 2022.
38. Lim K bin. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia. Vol. 4, *Asian Journal of Urology*. Editorial Office of Asian Journal of Urology; 2017. p. 148–51.
39. Liu TT, Thomas S, Mclean DT, Roldan-Alzate A, Hernando D, Ricke EA, et al. Prostate enlargement and altered urinary function are part of the aging process. *Aging*. 2019;11(9):2653–60.
40. Sarauw A, Nompo R, Arvia A. Pengaruh pendidikan kesehatan tentang penyakit Benigna Prostate Hyperplasia (BPH) terhadap pengetahuan pasien di Ruang Bedah Pria RSUD Jayapura. *Sentani Nursing Journal*. 2021 Apr 15;3(1):1–7.
41. Maharany RA. Hubungan pekerjaan dengan kejadian Benigna Prostat Hiperplasia (BPH) di Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin Bandar Lampung tahun 2020-2021 [Skripsi]. [Lampung]: Universitas Malahayati; 2022.
42. Samudera IMA, Nandana PI. Gambaran karakteristik, International Prostate Symptom Score, dan Quality of Life pasien Benign Prostate Hyperplasia di RSUD Kota Mataram. *Jurnal Kedokteran*. 2020;9(4):323–7.

43. Ramadhanurrosita N, Soebhali B, Nugroho H. The correlation of International Prostate Symptom Score (IPSS) with Qmax on uroflowmetry of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) patients at Abdul Wahab Sjahranie Hospital in Samarinda. *JURNAL ILMU KESEHATAN*. 2019;7(2).
44. Tubaro A, de Nunzio C, Mariani S, Trucchi A, Miano R, Vicentini C, et al. Reduction of prostate-specific antigen after tamsulosin treatment in patients with elevated prostate-specific antigen and lower urinary tract symptoms associated with low incidence of prostate cancer at biopsy. *Urology*. 2010 Aug;76(2):436–41.
45. Kyprianou N, Jacobs SC. Induction of Apoptosis in the Prostate by 1-Adrenoceptor Antagonists: A Novel Effect of “Old” Drugs. *Curr Urol Rep*. 2000;1:89–96.
46. Server Pastor G, Nicolás Torralba JA, Bañón Pérez V, Valdevira Nadal P, Rigabert Montiel M, López Cubillana P, et al. Is PSA density able to predict the response to alpha-blockers in benign prostatic hyperplasia? *Actas Urol Esp*. 2001;25(2):115–8.
47. Kyprianou N. Doxazosin and terazosin suppress prostate growth by inducing apoptosis: Clinical significance. Vol. 169, *Journal of Urology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2003. p. 1520–5.
48. Sun L, Sun C, Zhou S, Zhang L, Hu W. Tamsulosin attenuates high glucose-induced injury in glomerular endothelial cells. *Bioengineered*. 2021;12(1):5184–94.

49. Murtola TJ, Tammela TLJ, Määttänen L, Ala-Opas M, Stenman UH, Auvinen A. Prostate cancer incidence among finasteride and alpha-blocker users in the finnish prostate cancer screening trial. *Br J Cancer*. 2009 Sep 1;101(5):843–8.



## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Kajian Etik

  
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE  
RSUP Dr. M. DJAMIL PADANG

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK**  
*DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL*  
"ETHICAL APPROVAL"

Nomor : LB.02.02/5.7/501/2022

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :  
*The research protocol proposed by*

Peneliti utama : **dr. Fadly Asril**  
*Principal In Investigator*

Nama Institusi : **PPDS Bedah Fakultas Kedokteran**  
*Name of the Institution* **Universitas Andalas**

*Dengan Judul :*  
*Title*

**"Pengaruh Pemberian Tamsulosin 0,4 MG Terhadap Perubahan Kadar Prostat Specific Antigen (PSA) Pada Pasien Benign Prostat Hipertrofi (BPH) Di Kota Padang"**

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

*Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.*

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu November 2022 sampai dengan November 2023

*This declaration of ethics applies during the period November 2022 until November 2023*

Padang, 17 November 2022  
Chairperson

  
**Dr. dr. Qaira Anum, SpKK(K), FINSDV FAADV**  
NIP. 19681126 200801 2 014

## Lampiran 2. Master data

No	Nama	Umur	Pekerjaan	Pendidikan	PSA awal	PSA akhir	IPSS awal	Asal Rumah Sakit
1	Sy	68	Petani	SMA	1,87	1,66	21	SPH
2	M	65	Pensiunan	S1	0,76	0,68	16	Hermina
3	Yc	58	Wiraswasta	SMA	3,77	3,24	29	M.Djamil
4	sy	78	Wiraswasta	SMA	1,48	1,28	22	M.Djamil
5	As	72	Wiraswasta	SMA	1,23	1,29	16	M.Djamil
6	Ta	76	Pensiunan	SMA	3,07	2,78	28	M.Djamil
7	Ar	67	Wiraswasta	SD	1,56	1,84	26	M.Djamil
8	Ar	77	Wiraswasta	SMP	1,26	1,05	22	BMC
9	Ec	62	Pensiunan	SMA	1,96	1,82	24	BMC
10	Sy	50	Wiraswasta	S1	0,68	0,6	23	BMC
11	Int	63	Pensiunan	SMA	0,52	0,5	12	BMC
12	Aj	59	PNS	SMA	1,13	1,2	20	BMC
13	Isl	69	Wiraswasta	SMA	2,4	2,19	22	M.Djamil
14	Su	68	Wiraswasta	S1	1,89	1,92	18	M.Djamil
15	M	64	pedagang	SMA	1,52	1,55	22	M.Djamil
16	M	74	Petani	SMA	3,65	3,42	28	M.Djamil
17	Za	67	Petani	SMP	3,18	3,1	28	M.Djamil
18	arc	72	Petani	SMA	1,81	1,73	20	M.Djamil
19	Al	70	PNS	SMA	1,46	1,5	21	M.Djamil
20	Yt	66	pedagang	S1	1,95	1,8	23	M.Djamil
21	Al	64	Wiraswasta	SD	2,44	2,34	24	M.Djamil
22	M	86	Petani	SD	0,71	0,73	16	M.Djamil
23	Su	59	Buruh	SMA	0,56	0,48	14	M.Djamil



### Lampiran 3. Analisa SPSS

#### Analisis Univariat

##### Statistics

		usia	Kadar PSA awal	Kadar PSA akhir	Skor IPSS awal
N	Valid	23	23	23	23
	Missing	0	0	0	0
Mean		67,57	1,7765	1,6826	21,52
Median		67,00	1,5600	1,6600	22,00
Std. Deviation		7,780	,94768	,86322	4,650
Minimum		50	,52	,48	12
Maximum		86	3,77	3,42	29

##### Pendidikan

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	SD	3	13,0	13,0	13,0
	SMP	2	8,7	8,7	21,7
	SMA	14	60,9	60,9	82,6
	Perguruan Tinggi	4	17,4	17,4	100,0
	Total	23	100,0	100,0	

##### Pekerjaan

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Petani	5	21,7	21,7	21,7
	Buruh	1	4,3	4,3	26,1
	Pedagang	2	8,7	8,7	34,8
	Pensiunan	4	17,4	17,4	52,2
	Pegawai Negeri Sipil	2	8,7	8,7	60,9
	Wiraswasta	9	39,1	39,1	100,0
	Total	23	100,0	100,0	

##### IPSSawal

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Moderate	6	26,1	26,1	26,1
	Severe	17	73,9	73,9	100,0
	Total	23	100,0	100,0	

## Analisis Bivariat

### 1. Uji normalitas Kadar PSA

Uji yang digunakan adalah uji shapiro wilk karena data penelitian ini berjumlah <50 sampel , yaitu sebanyak 23 sampel

<b>Tests of Normality</b>						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
KadarPSAakhir	,131	23	,200*	,943	23	,212
KadarPSAawal	,162	23	,119	,929	23	,102

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Pada tabel diatas didapatkan nilai signifikansi uji shapiro wilk >0,05 yang bermakna data terdistribusi normal. Maka analisis bivariat T test dapat dilakukan.

### 2. Analisis bivariat

Analisis bivariat yang digunakan adalah analisis T test yaitu *T Dependent Test* atau *Paired sample test*. Karena penelitian ini menggunakan kelompok sampel yang sama untuk menilai kadar PSA pre dan post terapi.

<b>Paired Samples Statistics</b>					
		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	KadarPSAawal	1,7765	23	,94768	,19761
	KadarPSAakhir	1,6826	23	,86322	,17999

<b>Paired Samples Correlations</b>				
		N	Correlation	Sig.
Pair 1	KadarPSAawal & KadarPSAakhir	23	,989	,000

<b>Paired Samples Test</b>									
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	KadarPSAawal - KadarPSAakhir	,09391	,15991	,03334	,02476	,16306	2,817	23	,010

Pada tabel didapatkan hasil p value <0,05, yaitu 0,01 artinya terdapat pengaruh yang bermakna pemberian tamsulosin terhadap perubahan kadar prostat antigen pada psien BPH dikota Padang.