

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang

*Benign prostate hyperplasia* (BPH) adalah pembesaran jinak kelenjar prostat akibat proliferasi sel epitel dan stroma, sehingga menimbulkan gejala-gejala *lower urinary tract symptoms* (LUTS) (McLaren, 2011). BPH merupakan salah satu penyakit paling sering pada laki-laki lanjut usia (Huang, 2012). Di Amerika Serikat 5,6% dari 134 juta kunjungan berobat ke rumah sakit didapatkan BPH (Stroup, 2012). Di Eropa sekitar 30% laki-laki di atas 50 tahun menderita keluhan LUTS yang disebabkan BPH (Cornu, 2010). Pada autopsi didapatkan 50% laki-laki usia 60 tahun menderita BPH dan meningkat 90% pada usia 85 tahun (Kellerman and Rick, 2015).

Angka harapan hidup manusia saat ini terus membaik, pada tahun 2006 hampir 500 juta penduduk dunia berumur 65 tahun dan pada tahun 2030 diperkirakan akan terjadi peningkatan kelompok umur ini sebesar 140 persen, sehingga angka kejadian BPH akan terus meningkat dari tahun ke tahun (Corona, 2014).

Angka kejadian BPH di Indonesia belum ada dipublikasi. Sebagai gambaran *hospital prevalence* pada rumah sakit di Jakarta yaitu Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dan Rumah Sakit Sumber Waras selama 3 tahun (tahun 1994-1997) didapatkan 1040 kasus BPH (IAUI, 2000). Di RSUP M Djamil terdapat peningkatan jumlah kasus BPH yang dilakukan tindakan TURP dari tahun ke tahun. Pada tahun 2013 terdapat sebanyak 179 kasus dan meningkat 185 kasus pada tahun 2014.

Pengobatan obstruksi saluran kencing bawah yang disebabkan BPH mengalami perkembangan yang dramatis dalam dua dekade terakhir, perkembangan ini mencakup tatalaksana medikamentosa dan tatalaksana dengan tindakan operasi dengan teknik invasiminimal. Terapi medikamentosa mencakup terapi dengan *alpha blocker* dan *5 alpha reductase inhibitor* (Goldmann and Schafer, 2012).

Tindakan prostatektomi diindikasikan jika pasien BPH mengalami salah satu gejala seperti: retensi urin berulang, infeksi saluran kemih berulang, hematuria makroskopik, batu buli-buli dan penurunan fungsi ginjal yang disebabkan oleh BPH (Madersbacher, 2004). Teknik operasi prostat dengan invasi minimal berkembang sangat pesat seperti *transurethral resection of prostate (TURP)*, *visual laser ablation of the prostate*, *transurethral electrovaporization of the prostate*, *transurethral needle ablation*, *transurethral microwave thermotherapy*, *intersittial laser coagulation*, dan *transurethral incision of the prostate* (Claus, 2012).

*Transurethral resection of prostate (TURP)* dikerjakan pertama kali di Amerika Serikat pada tahun 1920. Perkembangan TURP tidak lepas dari penemuan teknologi sebelumnya seperti penemuan bola lampu, *cystoscope*, *resection lobe*. Dengan berkembangnya teknologi *fiber optic* pada tahun 1970-an meningkatkan visualisasi operasi endoskopi termasuk TURP. Walaupun berbagai teknik invasi minimal telah dikembangkan, namun TURP masih merupakan teknik standar baku emas untuk prostatektomi (Claus, 2012).

*Transurethral resection of prostate (TURP)* mempunyai beberapa komplikasi. Salah satunya adalah fibrosis pada leher kandung kencing dan *bed* bekas kerokan prostat dimana komplikasi ini dikenal dengan istilah *bladder neck contracture (BNC)*. Angka kejadian BNC 9,7% (Lee, 2005). Dari 52 kasus BNC yang dilakukan

operasi ulang, 42% memerlukan satu kali prosedur ulangan dan 15% memerlukan lebih dari 2 kali tindakan (Borboroglu, 2000). Pemberian mytomicin C intra lesi untuk mencegah kekambuhan BNC juga pernah dilakukan, namun hasil akhir tatalakasana ini menyimpulkan angka keberhasilannya rendah dan terjadi efek samping serius pada 7% pasien (Redshaw, 2015).

*Bladder neck contracture*(BNC) tidak dipengaruhi oleh energi listrik yang digunakan saat TURP karena tindakan TURP hanya menyebabkan luka bakar grade 2 yang pada keadaan normal tidak akan menimbulkan *scar* (Orihuela, 1996). Ukuran prostat yang kecil meningkatkan kejadian BNC (Al-Singary, 2004). Prostatitis dan lama tindakan TURP berkaitan dengan kejadian BNC (Doluoglu, 2012).

Penelitian lain melaporkan bahwa faktor yang berperan pada BNC adalah infeksi saluran kencing pasca TURP, adanya retensi pasca TURP, sedangkan BMI, ras, kauter bipolar atau monopolar, ukuran *resectoskope*, ukuran kateter pasca tindakan dan lama operasi tidak berkaitan dengan kejadian BNC (Fiuk, 2012). Dari laporan-laporan yang ada, belum ada kejelasan patogenesis fibrosis/BNC pasca TURP, sehingga modalitas terapinya juga belum jelas (Moldoveanu, 2013).

Fibrosis adalah pembentukan matriks ekstraseluler yang berlebihan sehingga membentuk *scar*, merusak arsitektur normal jaringan dan bisa menyebabkan gagal organ (Agarwal, 2014). Fibrosis disebabkan karena terganggunya keseimbangan antara pembentukan matriks ekstra seluler (MES) dengan proses penghancurannya. Pembentukan MES dipengaruhi oleh banyak *growth factor*(Bellayr, 2010).

Fibrosis pada penyembuhan luka terjadi karena gagalnya fase remodeling. Hal ini dipicu karena aktifnya *growth factor* mengaktivasi fibroblas sehingga terjadi penumpukan matriksekstraseluler dan disisi lain tidak terjadinya keseimbangan

peran *Matrix Metalloproteinase* (MMPs) dan *Tissue Inhibitory Matrix Metalloproteinases* (TIMPs) untuk menghasilkan luka tanpa parut (Bellayr, 2010).

Diantara sekian banyak *growth factor* yang terlibat dalam fibrosis, TGF- $\beta$ 1 merupakan salah satu yang berperan berulang pada berbagai organ dan berperan pada fibrosis paru, ginjal, jantung dan hati (Kermani, 2013). TGF  $\beta$  terdiri dari beberapa tipe diantaranya TGF- $\beta$  1, 2 dan 3, *bone morphogenic protein* (BMP), activin A, B dan C, *growth differential factors* dan hormon anti-Mullerian. Sumber dari TGF  $\beta$  adalah makrofag, fibroblas, keratinosit dan platelet (Barrientos, 2008).

*Transforming growth factor*  $\beta$  berikatan dengan reseptor TGF  $\beta$  tipe II yang merupakan reseptor *serine/threonine kinase* yang mengakibatkan fosforilasi reseptor TGF  $\beta$  tipe I (Wrana, 1992). Ikatan ini akan mengaktifkan jalur SMAD melalui fosforilasi R-Smads dan ikatan dengan mediator Smad 3 yang akan membentuk kompleks R-Smad/co-Smad. Komplek ini akan masuk ke inti sel dan akan mengatur ekspresi berbagai gen yang akan mengaktifasi fibroblas (Shi, 2003).

*Matrix metalloproteinase-1* merupakan satu protease yang berperan dalam menghancurkan MES dan dibuktikan berperan dalam penyembuhan luka fase remodeling (Brenneisen, 2000). Pada fibrosis ureter didapatkan MMP-1 berkaitan dengan kejadian fibrosis ureter pada distal batu ureter (Zuhirman, 2014). Peran Metalloproteinase dalam pengaturan keseimbangan pembentukan dan penghancuran MES pada fase remodeling dipengaruhi oleh *tissue inhibitory matrix metalloproteinases* (TIMPs). TIMPs terdiri dari 4 macam salah satunya adalah TIMP-3 yang menghambat semua MMPs dan dibuktikan berperan pada fase remodeling penyembuhan luka (Gill, 2008).

Bertolak dari latar belakang diatas maka penelitian ini dilakukan untuk membuktikan “**Hubungan ekspresi  $TGF-\beta 1$ ,  $MMP-1$  dan  $TIMP-3$  dengan kepadatan fibrosis pasca TURP**”

## 1.2 Rumusan masalah

- 1.2.1 Apakah ada hubungan  $TGF-\beta 1$  dengan kepadatan fibrosis pasca TURP
- 1.2.2 Apakah ada hubungan  $MMP-1$  dengan kepadatan fibrosis pasca TURP
- 1.2.3 Apakah ada hubungan  $TIMP-3$  dengan kepadatan fibrosis pasca TURP

## 1.3 Tujuan penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum:

Membuktikan bagaimanakah hubungan *growth factor*, *proteinase* dan penghambat *proteinase* dengan kepadatan fibrosis pasca TURP

### 1.3.2 Tujuan khusus:

- 1.3.2.1 Membuktikan hubungan  $TGF-\beta 1$  dengan kepadatan fibrosis pasca TURP.
- 1.3.2.2 Membuktikan hubungan  $MMP-1$  dengan kepadatan fibrosis pasca TURP.
- 1.3.2.3 Membuktikan hubungan  $TIMP-3$  dengan kepadatan fibrosis pasca TURP

## 1.4 Manfaat penelitian

- 1.4.1 Manfaat akademik



Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai peran *TGF- $\beta$ 1*, *MMP-1* dan *TIMP-3* pada kasus BNC pasca TURP.

#### 1.4.2 Manfaat bagi praktisi

Hasil penelitian ini dapat dikembangkan menjadilah satu strategi pengobatan BNC pasca TURP yaitu dengan diketahuinya *TIMP-3* sebagai faktor yang paling berperan dalam patogenesis BNC pasca TURP, sehingga bisa dikembangkan penelitian anti *TIMP-3* sebagai salah satu strategi pengobatan BNC pasca TURP.

#### 1.4.3 Manfaat bagi masyarakat

Hasil penelitian ini dapat dikembangkan menjadi salah satu marker pemeriksaan pada kerokan TURP pertama, sehingga kejadian BNC dapat diprediksi lebih awal dan selanjutnya bisa dicegah.

