

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pembesaran prostat jinak atau *benign prostatic hyperplasia (BPH)* dan kanker prostat merupakan dua jenis kelainan prostat dan penyakit urologi yang paling sering ditemukan pada laki-laki (Elkahwaji 2013), dimana insiden penyakit ini semakin meningkat dari tahun ke tahun. *Benign prostatic hyperplasia (BPH)* merupakan jenis neoplasma jinak tersering pada laki-laki usia lanjut, terutama pada usia dekade kelima ke atas. Hasil pemeriksaan histopatologi prostat pada autopsi menunjukkan prevalensi BPH mencapai 50% pada pria berusia 50-60 tahun dan meningkat lebih dari 80% pada usia di atas 70 tahun. (De Nunzio *et al.* 2011; Elkahwaji 2013; Gandaglia *et al.*, 2013; Bardan *et al.*, 2014;) Sementara itu, kanker prostat merupakan jenis kanker bukan kulit tersering pada laki-laki di seluruh dunia dan merupakan kanker pembunuh nomor dua tersering pada laki-laki di Amerika Serikat dan negara Barat lainnya. (De Nunzio *et al.*, 2011; Elkahwaji 2013;).

Insiden kanker prostat bervariasi dari negara ke negara, dimana didapatkan lebih tinggi pada negara maju. Insiden kanker prostat di Asia 2,5 – 10 per 100.000 penduduk. Insiden kanker prostat di Indonesia belum diketahui secara pasti. Data hanya diperoleh dari survei di rumah sakit.

Benign prostatic hyperplasia dan kanker prostat juga memiliki kesamaan dalam hal patogenesis, keduanya diketahui merupakan jenis penyakit yang berkaitan dengan hormon (*hormon dependen*) dan inflamasi pada prostat. (Sciarra

et al., 2008; De Nunzio *et al.*, 2011; Sfanos & De Marzo 2012; McLaren *et al.*, 2011; Elkahwaji 2013; Gandaglia *et al.*, 2013;)Walaupun memiliki tempat predileksi yang berbeda pada prostat, pada dasarnya kedua penyakit ini merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan adanya inisiasi awal (*early initiation*) dan progresi yang lambat hingga terbentuk suatu gejala klinis.(Sciarra *et al.*, 2008; De Nunzio *et al.*, 2011; Elkahwaji 2013;)Secara histopatologi, BPH lebih sering ditemukan pada zona transisi dan zona sentral prostat, sedangkan kanker prostat lebih sering ditemukan pada zona perifer.(Sciarra *et al.*, 2008; De Nunzio *et al.*, 2011; Elkahwaji 2013) Hanya sekitar 20% kasus ditemukan BPH dan kanker prostat pada suatu zona yang sama pada prostat.(Elkahwaji 2013)

Pembesaran yang terjadi pada prostat masih belum jelas penyebab pastinya, tetapi terdapat teori-teori yang dapat mempengaruhi proses pembesaran pada prostat yaitu: 1) Teori Dihidrotestosteron;2) Teori Ketidakseimbangan antara estrogen-testosteron; 3) Teori Interaksi stromal-epitel; 4) Berkurangnya kematian sel prostat; 5) Teori Sel Stem.Dihidrotestosteron atau DHT adalah metabolit androgen yang sangat penting pada pertumbuhan sel-sel kelenjar prostat. Dibentuk dari testosteron didalam sel prostat oleh 5 α -reduktase dengan bantuan koenzim NADPH.DHT yang telah terbentuk berikatan dengan reseptor androgen (RA) membentuk kompleks DHT-RA pada inti sel dan selanjutnya terjadi sintesis protein growth factor yang menstimulasi pertumbuhan sel prostat.(Izomi, 2013)

Kadar testosteron menurun pada usia tua, sedangkan kadar estrogen relatif tetap sehingga perbandingan antara estrogen: progesteron relatif meningkat. Telah diketahui bahwa estrogen didalam prostat berperan didalam terjadinya proliferasi sel-sel kelenjar prostat dengan cara meningkatkan sensitifitas sel-sel prostat

terhadap rangsangan hormon androgen, meningkatkan jumlah reseptor androgen dan menurunkan jumlah kematian sel-sel prostat (apoptosis). Hasil akhir dari semua keadaan ini akibat terbentuknya sel-sel baru karena rangsangan testosterone menurun, sel-sel prostat yang telah ada mempunyai umur yang lebih panjang sehingga massa prostat jadi lebih besar.(Prins, 2008).

Cunha (1973) membuktikan bahwa diferensiasi dan pertumbuhan sel epitel prostat secara tidak langsung dikontrol oleh sel-sel stroma, yang mendapatkan stimulasi dari DHT dan estradiol. Sel-sel stroma mensintesis suatu growth factor yang selanjutnya mempengaruhi sel-sel stroma itu sendiri secara autokrin serta mempengaruhi sel-sel epitel secara parakrin. Stimulasi itu sendiri menyebabkan terjadinya proliferasi sel-sel epitel maupun sel stroma.(McLaren, 2011).

Pada saat pertumbuhan prostat sampai pada prostat dewasa, penambahan jumlah sel-sel prostat baru dengan yang mati dalam keadaan seimbang. Berkurangnya jumlah sel-sel prostat yang mengalami apoptosis menyebabkan jumlah sel-sel prostat secara keseluruhan menjadi meningkat sehingga menyebabkan penambahan masa prostat.(Garnison, 2006). Untuk mengganti sel-sel yang telah mengalami apoptosis, selalu dibentuk sel-sel baru.

Didalam kelenjar prostat dikenal suatu sel stem yaitu sel yang mempunyai kemampuan berproliferasi sangat ekstensif. Kehidupan sel ini sangat tergantung pada keberadaan hormon androgen sehingga jika hormone ini kadarnya menurun seperti yang terjadi pada kastrasi, menyebabkan apoptosis. Terjadinya proliferasi sel-sel pada BPH dipostulasikan sebagai ketidaktepatnya aktivitas sel stem sehingga terjadi produksi yang berlebihan pada sel stroma maupun sel epitel.(McLaren, 2011).

Pada lima tahun terakhir ini, inflamasi kronis pada prostat merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit BPH dan kanker prostat. (Bardan *et al.*, 2014; Bergamini *et al.*, 2014; De Nunzio *et al.*, 2011; Gandaglia *et al.*, 2013; Hamid *et al.*, 2011; Sciarra *et al.*, 2008; Thapa and Gosh 2015;) Sekitar 20% kanker pada manusia, termasuk kanker prostat, diketahui berhubungan dengan adanya inflamasi sekunder akibat suatu infeksi (prostatitis), asupan makanan, perubahan hormonal atau paparan faktor lingkungan lainnya. (Bergamini *et al.*, 2014; De Nunzio *et al.*, 2011; Sciarra *et al.*, 2008; Sfanos dan De Marzo 2012; Thapa dan Ghosh 2015;).

Walaupun belum menunjukkan patogenesis yang jelas, dewasa ini banyak penelitian yang menunjukkan hubungan antara BPH dengan inflamasi kronis pada prostat. (Sciarra *et al.*, 2008; McLaren *et al.*, 2011; Chughtai *et al.*, 2011; Gandaglia *et al.*, 2013; Bardan *et al.*, 2014;) Pengobatan BPH dan kanker prostat juga perlahan mulai berkembang ke arah pencegahan dan penanganan inflamasi kronis pada prostat, seperti penggunaan antibiotik, anti-inflamasi, antioksidan, dan agonis reseptor vitamin D. (Tiwari 2009; Adorini *et al.*, 2010; Hamid *et al.*, 2011; De Nunzio *et al.*, 2011; Manchanda *et al.*, 2012; Ficarra 2013;)

Pembesaran prostat jinak sering kali dikaitkan dengan inflamasi kronis yang melibatkan sel limfosit T dan B, serta makrofag. (Hamid *et al.*, 2011; McLaren *et al.*, 2011; Gandaglia *et al.*, 2013; Bostanci *et al.*, 2013; Elkahwaji 2013;) Penelitian *Medical Therapy of Prostate Symptoms* (MTOPS) menunjukkan bahwa inflamasi kronis ditemukan pada sekitar 40% hasil biopsi pasien dengan nilai *prostate-specific antigen* (PSA) yang tinggi dan volume prostat yang besar. Selain itu, inflamasi kronis pada prostat juga dilaporkan dapat meningkatkan

risiko progresi BPH dan retensi urine akut, tidak terkecuali pada pasien dengan volume prostat yang kecil.(Sciarra *et al.*, 2008; Elkahwaji 2013; De Nunzio *et al.*, 2011; Bostanci *et al.*, 2013; Kashyap *et al.*, 2015; Torkko *et al.*, 2015) Pada penelitian REDUCE juga ditemukan bahwa dari 8824 pasien yang dilakukan biopsi prostat terdapat 77,4% pasien yang memiliki inflamasi kronis. Selain itu, inflamasi prostat kronis juga dilaporkan berhubungan dengan semakin besarnya volume prostat dan tingginya nilai *International Prostate Symptom Score* (IPSS).(De Nunzio *et al.*, 2011; Robert *et al.*, 2011; Bostanci *et al.*, 2013; Gandaglia *et al.*, 2013 Hahnet *et al.*, 2014; Zlotta *et al.*, 2014).

Inflamasi kronis pada prostat diketahui dapat memicu pelepasan sitokin dan faktor-faktor inflamasi lainnya dari sel-sel inflamasi dan sel epitel prostat yang mengalami hipoksia. Berbagai sitokin dan faktor inflamasi tersebut akan berinteraksi dengan sel stroma dan epitel prostat, sehingga menyebabkan kerusakan jaringan lebih lanjut.(Elkahwaji 2013; De Nunzio *et al.*, 2011;) Beberapa penelitian menunjukkan peran *lymphocyte-derived growth factor* terhadap pertumbuhan sel stroma prostat. Infiltrat limfosit ini akan memacu pelepasan berbagai sitokin proinflamasi, terutama IL-2, Interferon- γ , dan TNF- α . Pelepasan sitokin inflamasi ini memicu pelepasan sitokin antiinflamasi seperti TGF- β yang nantinya akan memacu pertumbuhan jaringan fibromuskular prostat. Setelah terinisiasi, sel dendritik akan mengatur dan menjaga respon infiltrat sel limfosit T di dalam prostat, sehingga menyebabkan proses inflamasi menjadi kronis dan mengalami progresi.(Elkahwaji 2013)

Penna *et al.* melaporkan bahwa interferon- γ dan IL-17 yang dihasilkan oleh sel-T CD4⁺ akan menginduksi produksi IL-6 dan IL-8. Interleukin-6

merupakan *growth factor* autokrin, sementara IL-8 merupakan sitokin parakrin yang dapat menginduksi *fibroblast growth factor-2*. Keduanya merupakan *growth factor* yang menjadi kunci pertumbuhan sel epitel dan stroma prostat pada BPH.(De Nunzio *et al.*, 2011; Elkahwaji 2013; Lotti & Maggi 2013; Bardan *et al.*, 2014;).

Dewasa ini, Hamakawa *et al.* (2014), melaporkan peran IL-18 sebagai sitokin proinflamasi dalam patogenesis BPH. Dari penelitian tersebut bahwa IL-18 banyak terekspresi pada jaringan epitel dan stroma prostat dengan BPH, baik pada tikus percobaan maupun manusia. Lebih jauh lagi, IL-18R dilaporkan banyak terekspresi pada jaringan stroma, terutama pada bagian sel otot polos. Interleukin leukin-18 juga dilaporkan dapat meningkatkan kadar trombospondin-1 (TSP-1) yang dapat meningkatkan proliferasi sel stroma prostat manusia.(Hamakawa *et al.*, 2014).

Kanker prostat disebabkan oleh banyak faktor seperti infeksi, perubahan hormonal, kebiasaan diet, inflamasi urinarius, trauma fisik, instabilitas genetik dan epigenetic. Inflamasi kronis diduga berpengaruh kuat terhadap patogenesis kanker prostat. Adapun peran inflamasi kronis tersebut banyak dikaitkan dengan infeksi (terutama infeksi menular seksual). Dugaan infeksi ini diperkuat, karena penggunaan obat anti inflamasi seperti aspirin dan non steroid. Anti inflamasi dapat mengurangi resiko kanker prostat, oleh karena itu inflamasi dianggap sebagai factor inisiasi untuk terjadinya kanker prostat.(Sciarra *et al.*, 2008; De Nunzio *et al.*, 2011; Elkahwaji 2013; Bardan *et al.*, 2014).

Walaupun *PROSTAT-SPEKIFIK Antigen* (PSA) pada saat ini dianggap

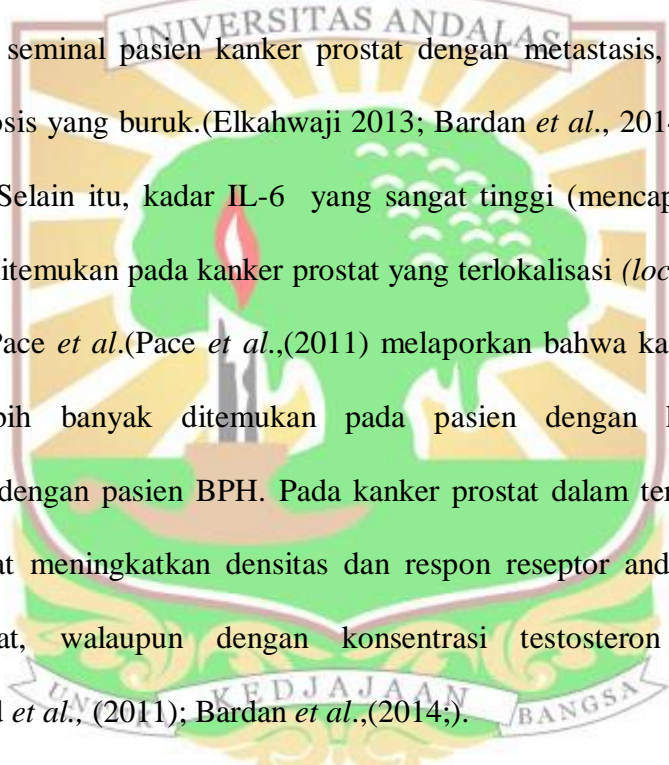
sebagai predictor untuk mengidentifikasi kanker prostat, tetapi masih dipertanyakan apakah efektif untuk menentukan survival rate. PSA juga mempunyai keterbatasan tidak cukup bisa membedakan secara jelas antara hiperplasia prostat dan kanker prostat, sehingga tidak bisa digunakan sebagai marker untuk deteksi kelainan prostat. Oleh karena itu, diperlukan bahan yang lebih dipercaya sebagai marker untuk deteksi kanker prostat (Denghaniel *et al.*, 2009).

Kanker prostat memiliki spektrum klinis maupun gambaran histologis yang luas yang berhubungan dengan luaran akhir penderita. Diantara gambaran histologis ini, indeks Gleason merupakan sistem skoring yang memiliki korelasi kuat dengan luaran klinis penderita. Indeks ini menggambarkan gambaran differensiasi sel yang mencerminkan differensiasi sel tumor. Differensiasi sel pada keganasan dipengaruhi berbagai mutasi genetik pada tumor serta interaksi sel tumor dengan faktor *host* seperti sitokin, sel imun, dan vaskularisasi. Berbagai sitokin seperti *Transforming growth factor* β 1 (TGF β 1), dan berbagai interleukin mempengaruhi interaksi sel tumor dan *host*. (Baydar, 2009).

Transforming growth factor β 1 dikenal sebagai faktor pengendali progresifitas tumor. Sitokin ini memiliki peran bifasik dalam karsinogenesis. Pada fase awal perkembangan kanker TGF β 1 berperan sebagai tumor suppressor dengan cara menghambat proliferasi seluler. Akan tetapi pada stadium lanjut justru akan berfungsi sebagai promotor tumor. *Transforming growth factor* β 1 akan menginduksi perubahan seluler yang akan berhubungan dengan invasi sel tumor (Cao, 2015). Kehilangan fungsi TGF β -1 ditemukan pada sejumlah keganasan seperti kanker payudara, ovarium, oesophagus, kepala dan leher. Perubahan

epigenetik yang menurunkan ekspresi TGF juga telah ditemukan pada karsinoma lambung, paru dan kolon (Biswas, 2018)

Interleukin-6 merupakan salah satu sitokin yang berperan dalam proses malignansi, serta dapat menghambat apoptosis dan induksi angiogenesis. Penelitian sebelumnya menunjukkan peran IL-6 dalam meningkatkan proliferasi serta ketahanan berbagai galur tumor prostat, seperti PC3, LNCaP, dan DU145.(Elkahwaji 2013) Sitokin ini juga sering ditemukan pada serum darah dan cairan plasma seminal pasien kanker prostat dengan metastasis, serta dikaitkan dengan prognosis yang buruk.(Elkahwaji 2013; Bardan *et al.*, 2014; Sfanos & De Marzo 2012) Selain itu, kadar IL-6 yang sangat tinggi (mencapai 18 kali dari normal) juga ditemukan pada kanker prostat yang terlokalisasi (*localized*). (Bardan *et al.*, (2014) Pace *et al.* (Pace *et al.*, (2011) melaporkan bahwa kadar IL-6 secara signifikan lebih banyak ditemukan pada pasien dengan kanker prostat dibandingkan dengan pasien BPH. Pada kanker prostat dalam terapi ADT, IL-6 diketahui dapat meningkatkan densitas dan respon reseptor androgen pada sel kanker prostat, walaupun dengan konsentrasi testosteron yang sangat rendah. (Hamid *et al.*, (2011); Bardan *et al.*, (2014);



Interleukin-8 adalah sitokin proinflamasi yang banyak ditemukan pada berbagai jenis tumor solid, termasuk kanker prostat, dan diduga berperan dalam proses malignansi melalui kemampuannya dalam meregulasi matriks metalloproteinase (MMP). Interleukin-8 yang berikatan dengan CXCR1/2 bekerja secara autokrin untuk menjaga pertumbuhan dan kesinambungan sel kanker melalui berbagai jalur aktivasi. Lebih jauh lagi, melalui mekanisme tersebut, IL-8 dapat mengatur mediator inflamasi lainnya secara parakrin, serta memperkuat

ekspresi CXCR4 dan CCL2 yang berperan dalam proliferasi, kesintasan, dan motilitas sel tumor. Bersama dengan IL-6, IL-8 juga dilaporkan ikut berkontribusi dalam peningkatan aktivitas reseptor androgen pada kasus kanker prostat dengan ADT.(Thapa & Ghosh 2015)

Berdasarkan latar belakang diatas, penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan perbedaan ekspresi sitokin yang berpengaruh dalam patogenesis BPH dan kanker prostat, sehingga dapat menjadi pembeda antara BPH dan kanker prostat. Penelitian ini diharapkan mendapatkan network sitokin inflamasi pada penyakit prostat yang dibutuhkan sebagai biomarker atau target terapi dimasa datang.

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang masalah, dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ada perbedaan ekspresi TGF- β 1 pada jaringan prostat penderita BPH dengan kanker prostat ?
2. Apakah ada perbedaan ekspresi IL-2 pada jaringan prostat penderita BPH dengan kanker prostat ?
3. Apakah ada perbedaan ekspresi IL-6 pada jaringan prostat penderita BPH dengan kanker prostat ?
4. Apakah ada perbedaan ekspresi IL-8 pada jaringan prostat penderita BPH dengan kanker prostat ?

5. Apakah ada perbedaan ekspresi IL-18 pada jaringan prostat penderita BPH dengan kanker prostat ?
6. Diantara variabel diatas manakah yang paling dominan menyebabkan BPH dengan kanker prostat?
7. Apakah ada hubungan antara variabel yang diteliti dengan indeks Gleason pada kanker prostat ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan ekspresi *Transforming Growth Factor Beta-1* (TGF- β 1) interleukin -2, interleukin-6, interleukin-8, Interleukin-18 pada pembesaran prostat jinak dengan Kanker prostat.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan ekspresi TGF- β 1 pada jaringan prostat penderita BPH dengan kanker prostat.
2. Menganalisis perbedaan ekspresi IL-2 pada jaringan prostat penderita BPH dengan kanker prostat.
3. Menganalisis perbedaan ekspresi IL-6 pada jaringan prostat penderita BPH dengan kanker prostat.
4. Menganalisis perbedaan ekspresi IL-8 pada jaringan prostat penderita BPH dengan kanker prostat.

5. Menganalisis perbedaan ekspresi IL-18 pada jaringan prostat penderita BPH dengan kanker prostat
6. Menganalisis variabel yang paling dominan dalam menyebabkan BPH dengan kanker prostat
7. Menganalisis hubungan antara variable TGF- β 1, IL-2, IL-6, IL-8, dan IL-18 dengan indeks Gleason pada kanker prostat.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memberikan manfaat pada :

1. Pengembangan ilmu pengetahuan

Memperkuat teori tentang peran faktor inflamasi pada pathogenesis BPH dengan kanker prostat, sehingga mendapatkan network sitokin inflamasi pada penyakit prostat yang dibutuhkan sebagai biomarker atau target terapi dimasa datang.

2. Praktisi

Memberikan petunjuk mediator inflamasi yang berperan pada BPH dan kanker prostat, sehingga dapat dikembangkan sebagai variabel diagnostik dan prognostik BPH dengan kanker prostat.