

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 TELAAH PUSTAKA**

##### **2.1.1 Prostat**

###### **2.1.1.1 Anatomi**

Prostat merupakan organ genitalia pria yang berbentuk seperti buah kenari yang terletak di inferior kandung kemih. Pada orang dewasa, prostat berukuran sekitar 4 cm x 3 cm x 2 cm dan beratnya sekitar 20 gram (Layatia, 2012 ; Tanguay *et al.*, 2011 ; Sharma, *et al.*, 2017).

Kelenjar prostat tersusun atas basis, apek, permukaan posterior, anterior dan inferior lateral. Bagian apeksnya berhubungan dengan vesika urinaria, sedangkan bagian inferiornya bersandar pada diafragma urogenital. Pada bagian posterior, prostat dan vesika urinaria dipisahkan dengan rektum oleh selapis jaringan ikat tipis yang disebut “*Denonvilliers fascia*” (Hammerick *et al.*, 2009 ; Sharma *et al.*, 2017). Prostat mendapatkan inervasi otonomik simpatetik dan parasimpatetik dari pleksus prostatik atau pleksus pelvikus yang menerima masukan dari corda spinalis S2-4 dan simpatetik dari nervus hipogastrikus inferior (T10-L2). Rangsangan parasimpatetik meningkatkan sekresi kelenjar pada epitel prostat ke dalam uretra, sedangkan rangsangan simpatis merangsang otot polos selama ejakulasi (Sherwood, 2015).

Kelenjar prostat disuplai oleh cabang-cabang arteri vesikalis inferior dan arteri rectalis media, cabang dari arteri iliaca internal, sedangkan vena-vena membentuk plexus venosus prostaticus. ( Tanguay *et al.*, 2011).

###### **2.1.1.2 Histologi Prostat**

Secara histologi, kelenjar prostat dilapisi oleh dua lapis sel, pada bagian basal adalah epitel kuboid yang ditutupi oleh lapisan sel sekretori kolumner. Prostat terdiri dari 30-50 kelenjar tubuloalveolar dan stroma fibromuskular. Dalam kelenjar prostat terdapat septa fibromuskular yang membagi kelenjar menjadi daerah yang lebih kecil atau lobulus. Pada bagian

dalam, kelenjar prostat tersusun atas lapisan mukosa, pada bagian tengah tersusun oleh lapisan submukosa dan bagian terluar merupakan lapisan yang memiliki kelenjar prostat utama. Stroma fibromuskular terdiri dari otot polos, kontraksi otot polos tersebut yang membantu sekresi ke uretra selama ejakulasi (Sharma *et al.*, 2017). Kelenjar prostat terbagi dalam beberapa zona, antara lain: zona perifer (70%), zona sentral (25%) dan zona transisional (5%) (Sharma *et al.*, 2017).

Terdapat beberapa tipe sel pada glandular epitelium, diantaranya sel sekretori / sel luminal, sel basal, stem sel dan sel neuroendokrin. Sel sekretori (SC) merupakan tipe sel dominan yang memiliki tinggi 20 mikrometer dan memiliki nukleus yang terletak di bagian basalnya. Sitoplasma basal mengandung ribosom, REK dan mitokondria, sedangkan sitoplasma apikal mengandung lisosom dan dense bodies. Dense bodies mengantong pigmen kuning, lipofuchin. Sel ini mengekspresikan *nuclear androgen receptor*, *cytokeratin 8* dan 18 sel penanda CD57. Sel sel tersebut adalah *androgen-dependent cells* dan mensekresi cairan *prostate specific antigen (PSA)* dan *prostate acid phosphatase (PAP)* ke dalam lumen kelenjar. (Sharma *et al.*, 2017)

Sel basal (*BC cells*) ditemukan diantara sel luminal dan membran basal. Sel basal berbentuk poligonal dan dengan inti yang ireguler. Sel basal tidak memiliki vesikula sekretorik. Pada sel basal, reseptor androgen diekspresikan dalam tingkat yang sangat rendah. Stem sel terletak di lapisan basal bertanggung jawab terhadap perkembangan epitel sel di prostat. (Sharma *et al.*, 2017)

### 2.1.1.3 Fisiologi Prostat

Kelenjar prostat berfungsi untuk mengeluarkan cairan alkalis yang bersifat menetralkan sekresi vagina yang asam untuk mempertahankan kelangsungan hidup sperma. (Sherwood, 2015).

Kelenjar prostat diregulasi oleh hormon androgen, estrogen, prolaktin, oksitoksin, hormon tiroid, *growth factor* dan *bone morphogenetic protein*. Androgen (testosteron) disintesis oleh testis dan adrenal, berdifusi

keepitel prostat dan diubah menjadi DHT oleh enzim 5 $\alpha$ -reduktase (Sharma *et al.*, 2017).

Hormon estrogen memiliki efek endokrin yang bekerja melalui hipofisis yang secara tidak langsung menurunkan androgen dan efek parakrin lokal yang menargetkan jaringan prostat. Efek parakrin dimediasi oleh dua jenis reseptor estrogen, yaitu reseptor estrogen alpha (ER- $\alpha$ ) dan reseptor estrogen beta (ER- $\beta$ ) yang berada di sel-sel stroma dan sel epitel. Aktivasi ER- $\beta$  memiliki efek anti-proliferasi yang menyeimbangkan aksi proliferasi androgen pada epitel prostat. Sebaliknya, aktivasi ER- $\alpha$  menyebabkan proliferasi abnormal dan inflamasi (Sharma *et al.*, 2017).

Prolaktin (PRL) merupakan hormon yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisis anterior. Secara lokal, hormon prolaktin juga diproduksi di prostat. Prolaktin dan reseptor prolaktin yang terdapat di prostat memiliki fungsi untuk morfogenesis duktus prostat. Secara fisiologis, prolaktin berperan dalam merangsang produksi sitrat dengan mengatur gen metabolik *mitochondrial aspartate aminotransferase*, *pyruvate dehydrogenase* and *mitochondrial aconitase* via *protein kinase C (PKC)* melalui jalur persinyalan protein kinase C (PKC). PRL bertindak sebagai faktor mitogen dan kelangsungan hidup yang kuat untuk epitel prostat (Sharma *et al.*, 2017).

Oksitoksin dihasilkan oleh neurohipofisis dan pada prostat normal, oksitoksin ditemukan pada konsentrasi 0,5-30 nM. Oksitoksin dan reseptornya diekspresikan oleh sel epitel serta sel-sel stroma prostat normal dan *benign*. Sekresi oksitoksin berada di bawah pengaturan androgen dan estrogen, dengan peningkatan androgen dan estrogen, terjadi peningkatan sekresi oksitoksin. Oksitoksin menghambat proliferasi sel stroma dan sel epitel dengan meningkatkan ekspresi dan aktivitas enzim 5 $\alpha$ -reduktase sehingga mempengaruhi metabolisme androgen (Sharma *et al.*, 2017).

Perkembangan prostat selain diatur oleh hormon diatur juga oleh *growth factor*. *Insulin-like growth factor (IGF)* termasuk faktor pertumbuhan yang diproduksi oleh sel-sel stroma dan bertindak pada sel-sel

epitel dengan cara parakrin dengan menstimulasi androgen yang menyebabkan peningkatan proliferasi prostat. *Epidermal growth factor* (EGF) merupakan aktivator penting untuk pertumbuhan prostat normal yang ekspresinya diatur oleh androgen. *Transforming growth factor-alpha* (TGF- $\alpha$ ) diekspresikan di sel stroma, sedangkan reseptornya terdapat di sel epitel yang menunjukkan bahwa ia bekerja secara parakrin/juxtakrin dalam prostat normal (Sharma *et al.*, 2017).

TGF- beta, termasuk TGF-beta 1, beta 2, dan beta 3 diekspresikan selama perkembangan prostat dan prostat dewasa, baik normal, ataupun *malignan*. TGF beta diproduksi di sel stroma dan sel epitelial tetapi reseptornya hanya berada di sel stroma. TGF beta berfungsi meregulasi pertumbuhan prostat dengan mengambat proliferasi sel dan menginduksi apoptosis (Sharma *et al.*, 2017).

*Fibroblast growth factor* (FGF) disekresi di sel stroma dan sel epitelial prostat dan reseptornya berada di sel stroma pada prostat normal.. KGF berfungsi mengatur proliferasi dengan cara parakrin.

Faktor pertumbuhan IGF, EGF dan FGF merupakan stimulator proliferasi, sedangkan TGF-beta berfungsi sebagai antiproliferasi prostat. (Sharma *et al.*, 2017).

*Bone morphogenetic proteins* (BMP) berfungsi mengatur pertumbuhan, diferensiasi dan apoptosis pada banyak jaringan selain tulang. Ekspresi BMP (yaitu BMP-2,3,4, dan 6) oleh prostat normal. Tingginya ekspresi BMP-6 pada prostat berkontribusi terhadap karsinogenesis prostat (Sharma *et al.*, 2017).

## 2.1.2 ***Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)***

### 2.1.2.1 Definisi

*Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH) merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan meningkatnya volume prostat melebihi nilai normal yaitu 20-30 mL (Rij, 2015)

### 2.1.2.2 Epidemiologi

Prevalensi BPH meningkat seiring dengan meningkatnya usia. Kejadian BPH sering terjadi pada pria usia lebih dari 60 tahun dan jarang terjadi pada usia kurang dari 40 tahun (Briganti *et al.* 2009; Purnomo, 2011; Foo, 2017 ; Parson, 2010).

### 2.1.2.3 Faktor Risiko

#### 1) Usia

Prevalensi dari BPH meningkat tajam seiring bertambahnya usia. Penuaan merupakan faktor risiko yang paling signifikan untuk pengembangan terjadinya BPH (Briganti *et al.*, 2009).

Pada lanjut usia terjadi remodelling jaringan prostat terutama di zona transisi (TZ). Peningkatan volume prostat terjadi akibat adanya interaksi *growth factor* dan stromal-epitelial. Modifikasi yang sering terjadi disel basal yang mengubah metabolisme intraseluler dan mengalami perbesaran dan hipertropik (Briganti *et al.*, 2009)

Ketidakseimbangan kadar estrogen:testosteron pada usia tua mengakibatkan peningkatan proliferasi sel-sel prostat. (Purnomo, 2011)

#### 2) Geografi

Volume prostat yang lebih rendah didapatkan di Asia Tenggara jika dibandingkan dengan di negara barat, tapi rendahnya volume ini tidak berkorelasi dengan penurunan prevalensi LUTS. Dalam artian volume prostat lebih rendah namun rata-rata nilai skor IPSS yang lebih tinggi dalam populasi 2405 pria India dibandingkan dengan pria di wilayah barat. (Parsons, 2010)

#### 3) Genetik

Bukti menunjukkan bahwa ada komponen genetic baik untuk BPH dan LUTS. Para peneliti memperkirakan 50% pria yang menjalani operasi BPH di usia yang kurang dari 60 tahun memiliki bentuk penyakit yang di wariskan. Pria yang memiliki kemungkinan diwarisi

BPH memiliki volume prostat yang lebih besar dan juga usia awal onset gejala klinis yang lebih muda. (Parsons, 2010)

#### 4) Sindrom Metabolik

Diabetes melitus non-insulin dependent (NIDDM), hipertensi, obesitas, LDL menjadi faktor risiko pengembangan BPH. Mekanisme diabetes belum jelas, namun adanya kerusakan vaskular yang disebabkan oleh diabetes tipe-2 dapat meningkatkan BPH. Penelitian lain menunjukkan bahwa hipertensi dapat mengembangkan BPH karena saraf simpatis memiliki efek pada pertumbuhan prostat dengan memperlambat proses apoptosis. (Briganti *et al.*, 2009)

Pada obesitas, terjadi peningkatan sel adiposa yang berhubungan dengan volume prostat. Peningkatan sel adiposa meningkatkan sekresi dari estradiol yang menyebabkan peningkatan rasio estrogen:testosteron. Semakin besar jumlah sel adiposa, semakin besar juga volume prostat. BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> memiliki risiko 3,5 kali lipat terhadap kejadian BPH. Pada penelitian sebelumnya, peningkatan adiposit berhubungan positif dengan volume prostat. Indeks Masa Tubuh (BMI) dan juga lingkar pinggang semua berpengaruh terhadap volume prostat dalam berbagai penelitian yang telah dilakukan. Setiap peningkatan 1 kg/m<sup>2</sup> pada BMI berhubungan dengan peningkatan volume prostate sebesar 0,41 cc dan juga orang yang memiliki obesitas atau BMI lebih dari atau sama dengan 35 kg/m<sup>2</sup> memiliki 3,5 kali lipat peningkatan risiko pembesarnya dibandingkan dengan peserta sample yang tidak mengalami obesitas. (Briganti *et al.*, 2009)

#### 5) Aktifitas fisik

Peningkatan aktivitas fisik dan olahraga dengan kuat dan konsisten berkaitan dengan penurunan risiko BPH. Sebuah meta-analisis dari 11 penelitian yang telah diterbitkan menunjukkan bahwa aktivitas fisik sedang sampai berat mengurangi risiko BPH dan LUTS sebanyak 25% relatif namun juga melihat dari gaya hidup. (Parsons, 2010)

#### 2.1.2.4 Etiologi

Etiologi BPH belum diketahui secara jelas penyebab terjadinya, namun beberapa hipotesis menyebutkan bahwa BPH berkaitan dengan peningkatan kadar dihidrotestosterone (DHT) dan proses penuaan. Beberapa hipotesis yang diduga sebagai penyebab timbulnya BPH adalah :

##### **Teori dihidrotestosteron (DHT)**

Dihidrotestosteron atau DHT adalah metabolit androgen yang sangat penting pada pertumbuhan sel-sel kelenjar prostat. DHT dibentuk dari testosteron di dalam sel prostat oleh enzim 5-alfa-reduktase dengan bantuan koenzim NADPH. Terdapat 2 isoform, yaitu tipe 2-5a-reduktase yang mendominasi prostat dan tipe 1 dan 2 5a-reduktase di jaringan ekstraprostatik (Purnomo, 2011 ; Parsons, 2010).

DHT yang telah terbentuk kemudian berikatan dengan reseptor androgen (RA) membentuk kompleks DHT-RA pada inti sel. DHT berikatan dengan reseptor androgen di sel nuklei dan menyebabkan sintesis faktor pertumbuhan (*growth factor*), seperti *epidermal growth factor* (EGF) yang menstimulasi proliferasi prostat (Kirby & Gilling, 2011).

Pada berbagai penelitian dikatakan bahwa kadar DHT pada BPH tidak jauh berbeda dengan prostat normal, hanya saja pada BPH, aktivitas enzim 5-alfa reduktase dan jumlah reseptor androgen meningkat pada BPH. Hal ini menyebabkan proliferasi prostat lebih banyak dibandingkan dengan prostat normal (Purnomo, 2011 ; Kirby & Gilling, 2011).

##### **Ketidakeimbangan antara estrogen-testosteron**

Pada usia yang semakin tua, kadar testosteron menurun sedangkan kadar estrogen relatif tetap, sehingga rasio antara estrogen : testosteron relatif meningkat. Diketahui bahwa estrogen memiliki pengaruh terhadap kejadian BPH. Tingkat estradiol bebas yang bersirkulasi tetap konstan pada pria yang menua karena penambahan berat badan dan sel adiposa. Sel adiposa bertanggung jawab atas ekspresi aromatase yang menghasilkan konversi estrogen. Estrogen berperan dalam pertumbuhan sel epitel prostat dan proliferasi sel stroma dengan cara meningkatkan sensitivitas sel-sel

prostat terhadap rangsangan hormon androgen, meningkatkan jumlah reseptor androgen, dan menurunkan jumlah kematian sel-sel prostat (apoptosis) (Briganti *et al.*, 2009; Purnomo, 2011).

#### **Interaksi stroma-epitel**

Pertumbuhan sel epitel prostat diregulasi oleh sel-sel stroma melalui mediator *growth factor* tertentu. Setelah sel stroma mendapatkan stimulasi dari DHT dan estradiol, sel stroma kemudian mensintesis suatu *growth factor* seperti *Fibroblast growth factor* (FGF)-2 yang selanjutnya mempengaruhi sel stroma untuk berproliferasi (Purnomo, 2011).

#### **Berkurangnya kematian sel prostat.**

Pertumbuhan sel yang normal terjadi apabila terdapat keseimbangan antara proliferasi dan apoptosis. Pada BPH terjadi regulasi apoptosis yang abnormal yang diregulasi oleh hormon estrogen (Purnomo, 2011). Adanya dua protein anti-apoptosis yang terlibat dalam regulasi apoptosis yaitu TGF b-1 dan Bcl- 2 (anti-apoptotik) yang mengakibatkan terjadinya penurunan apoptosis dikelenjar prostat sehingga menghasilkan ketidakseimbangan pertumbuhan sel yang mendukung hiperplasia (Briganti *et al.*, 2009; Purnomo, 2011)

#### **Teori sel punca**

Hormon seks steroid menstimulus pertumbuhan sel-sel baru. Pertumbuhan sel-sel baru ini berasal dari stem sel kelenjar prostat yang terletak di lapisan basal (Purnomo, 2011). Apabila kadar hormon androgen menurun menyebabkan terjadinya apoptosis. Sehingga terjadinya proliferasi sel-sel pada BPH sebagai ketidaktepatnya aktivitas sel punca sehingga terjadi produksi yang berlebihan sel stroma maupun sel epitel (Purnomo, 2011).

#### **2.1.2.5 Manifestasi Klinis**

Keluhan dari pasien dinilai berdasarkan sistem penilaian yang digunakan secara luas dengan menggunakan *Internasional Prostate Symptom Score* (IPSS) (gambar 1) yang dikembangkan oleh *American*

*Urological Association* (AUA) dan telah di standarisasi oleh *World Health Organization* (WHO). Skor ini digunakan untuk menilai dan memantau keadaan pasien BPH. Kuesioner ini memiliki 7 pertanyaan yang masing-masing memiliki nilai 0-5 dengan total maksimal nilai 35. Terdapat beberapa golongan pasien BPH yaitu skor 0-7 ringan, skor 8-19 sedang dan skor 20-35 dalah berat (Mochtar *et al*, 2015). Pembesaran prostat ini mengakibatkan sumbatan pada uretra dan menyebabkan terjadinya gejala pada traktus urinarius bawah (LUTS), infeksi saluran kemih (ISK), hematuria atau membahayakan traktus urinarius bagian atas.

Gambar 1. Skoring IPSS (Mochtar *et al*, 2015)

International Prostate Symptom Score (IPSS)								
No	DALAM 1 BULAN TERAKHIR	Tidak pernah	Kurang dari sehari sekali dalam lima hari	Kurang dari setengah	Kadang-kadang (sekitar 50%)	Lebih dari setengah	Hampir selalu	Skor
1	Seberapa sering Anda merasa masih ada sisa selesai kencing?	0	1	2	3	4	5	
2	Seberapa sering Anda harus kembali kencing dalam waktu kurang dari 2 jam setelah selesai kencing?	0	1	2	3	4	5	
3	Seberapa sering Anda mendapatkan bahwa Anda kencing terputus-putus?	0	1	2	3	4	5	
4	Seberapa sering anda merasa sulit untuk menahan kencing Anda?	0	1	2	3	4	5	
5	Seberapa sering pancaran kencing Anda lemah?	0	1	2	3	4	5	
6	Seberapa sering Anda harus mengejan untuk mulai kencing?	0	1	2	3	4	5	
		Tidak pernah	1 kali	2 kali	3 kali	4 kali	5 kali atau lebih	Skor
7	Seberapa sering Anda harus bangun untuk kencing, sejak mulai tidur pada malam hari hingga bangun di pagi hari?	0	1	2	3	4	5	
<b>TOTAL IPSS SKOR (Pertanyaan 1-7):</b>								
TOTAL SKOR : 0-7 Gejala Ringan ; 8-9 Gejala Sedang; 20-35 Gejala Berat								
	Kualitas hidup	Senang sekali	Senang	Pada umumnya puas	Campur: Antara puas dan tidak	Pada umumnya tidak puas	Tidak senang	Buruk sekali
	Seandainya Anda harus menghabiskan sisa hidup dengan fungsi kencing seperti saat ini, bagaimana perasaan Anda?	0	1	2	3	4	5	6
SKOR KUALITAS HIDUP :								

### 2.1.2.6 Diagnosis

Menurut Mochtar, 2015 untuk melakukan diagnosis diperlukan melihat dari:

#### 1) Anamnesis

Anamnesis digunakan untuk mengetahui riwayat penyakit dan juga keluhan yang diderita oleh pasien, yang kemudian dari keluhan itu di masukan kedalam skoring IPSS untuk menentukan derajat keparahan dan juga tatalaksana dari BPH. Selain itu anamnesis juga di berikan form catatan harian berkemih yaitu untuk mencatat kapan dan bebrapat jumlah asupan cairan yang di konsumsi dan juga berapa cairan yang dikemihkan, dan catatan ini sangat berguna pada pasien yang mengalami nokturia.

#### 2) Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik yang dilakukan adalah pemeriksaan kandung kemih dengan cara palpasi dan perkusi untuk menilai isi dari kandung kemih, selain itu, dilakukan pemeriksaan colok dubur atau *digital rectal examination* (DRE) yang merupakan pemeriksaan yang penting yang fungsinya untuk memperkirakan ada tidaknya pembesaran prostat, konsistensi prostat dan adanya nodul yang merupakan salah satu tanda dari keganasan prostat.

#### 3) Pemeriksaan Penunjang

Ada beberapa pemeriksaan penunjang yang di gunakan untuk mendiagnosis dari BPH dan juga komplikasinya ialah:

##### **Urinalisis**

Pemeriksaan ini dapat memberikan hasil ada tidaknya leukosituria dan hematuria dan jika telah ditemukan hematuria maka perlu di cari penyebabnya dan jika dicurigai adanya infeksi saluran kemih (ISK) maka akan dilakukan pemeriksaan kultur urin (Purnomo, 2011 ; Mochtar *et al.*, 2015).

##### **Pemeriksaan fungsi Ginjal**

Pemeriksaan faal ginjal ini berguna untuk mencari ada tidaknya efek BPH pada saluran kemih bagian atas (Purnomo, 2011 ; Mochtar *et al.*, 2015)

### **Pemeriksaan PSA (*Prostate Specific Antigen*)**

PSA merupakan antigen yang disintesis oleh sel epitel prostat dan memiliki sifat organon spesifik tetapi bukan merupakan cancer spesifik. Kadar PSA di dalam serum ini dapat mengalami peningkatan pada kondisi peradangan maupun setelah manipulasi pada prostat (biopsi prostate ataupun TURP), pada retensi urin akut, kateterisasi, keganasan prostat dan usia yang semakin tua. Kadar PSA yang tinggi menunjukkan laju pertumbuhan prostat yang tinggi. Pemeriksaan PSA menjadi penting pada usia di atas 40 tahun atau pada kelompok berisiko tinggi. Apabila kadar PSA  $>4$  ng/mL, dipertimbangkan untuk melakukan biopsi prostat (Mochtar *et al.*, 2015).

### **Pancaran Urin (Uroflowmetry)**

Merupakan pemeriksaan yang menilai dari pancaran urin selama proses berkemih, pemeriksaan ini digunakan untuk mendeteksi gejala obstruksi saluran kemih bagian bawah. Dari hasil pemeriksaan ini di dapatkan informasi mengenai volume berkemih, laju pancaran maksimal ( $Q_{max}$ ), laju pancaran rata-rata ( $Q_{ave}$ ), waktu yang dibutuhkan untuk mencapai laju pancaran maksimum dan lama pancaran, dan pemeriksaan ini digunakan biasanya sebelum maupun setelah terapi untuk menilai gejala obstruksi intravesika. Hasilnya jika di dapatkan kelainan pada pancaran urinnya yaitu adanya perlemahan maka kemungkinan yang di dapatkan adalah dikarenakan obstruksi saluran kemih bagian bawah atau bisa juga di karenakan adanya kelemahan otot detrusor. Untuk menilai ada tidaknya obstruksi pada saluran kemih baiknya ditinjau dari berbagai pemeriksaan yaitu diantaranya kombinasi dari pemeriksaan skor IPSS, volume prostat dan juga  $Q_{max}$  (Mochtar *et al.*, 2015)

### **Residu Urin**

Pemeriksaan residu urin atau yang juga biasa di sebut dengan *Post Voiding Residual Urine* (PVU) yaitu merupakan volum urin sisa seteah berkemih, biasanya 12mL pada pria normal. Pemeriksaan ini dapat di akukan dengan berbagai cara yaitu dengan USG, *bladder scan* atau dengan kateter uretra. Pengukuran yang lebbih akurat adalah dengan kateter uretra daripada

dengan USG walaupun tidak nyaman bahkan memungkinkan untuk terkena ISK. Peningkatan dari residu urin disebabkan karena adanya obstruksi saluran kemih bagian bawah atau bisa juga dikarenakan kelemahan kontraksi otot detrusor. Semakin banyaknya volume residu urin maka semakin tinggi juga risiko dari terjadinya retensi urin dan berkaitan juga dengan peningkatan risiko dari perburukan gejala.

#### **Pencitraan**

Pemeriksaan USG digunakan untuk menilai saluran kemih bagian atas dan bawah. Selain itu, USG dapat digunakan untuk menilai volume prostat (Mochtar *et al.*, 2015)

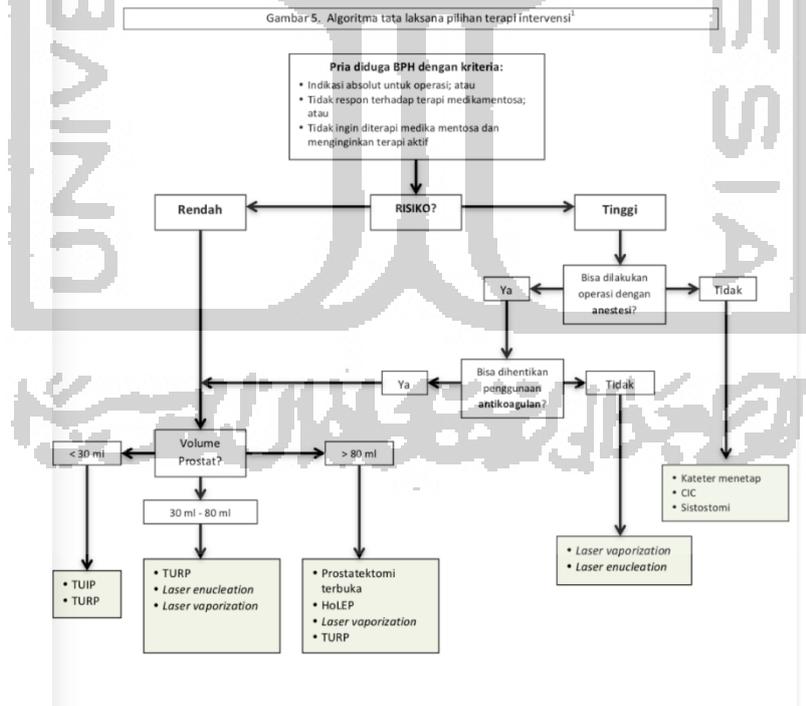
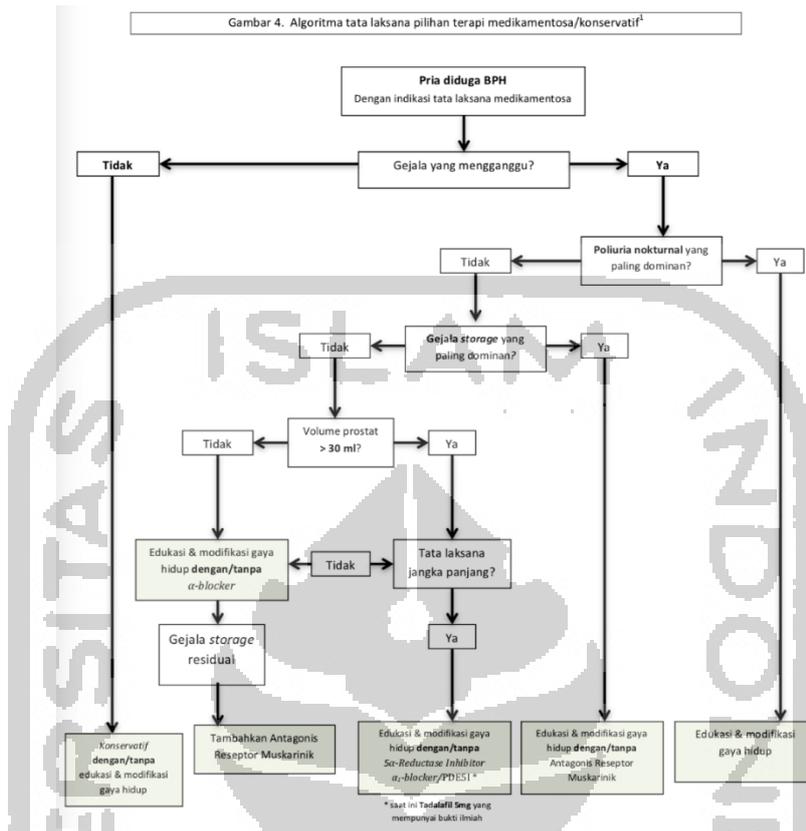
#### **2.1.2.7 Tatalaksana**

Tujuan terapi pada pasien BPH adalah untuk memperbaiki kualitas hidup pasien, dan untuk pemilihan terapinya mengikuti dari derajat keluhan, keadaan serta fasilitas di layanan kesehatan. Beberapa pilihan dari terapi BPH antara lain : 1) Konservatif ; 2) Medikamentosa ;3) Pembedahan dan 4) Lain-kain (dalam kondisi Khusus) .Dalam pelaksanaannya terapi ini memiliki algoritma terkait kesesuaian dengan derajat keluhan (Gambar 1).

#### **2.1.2.8 Komplikasi**

Pembesaran prostat menyebabkan penyempitan lumen uretra pars prostatika dan menghambat aliran urin. Keadaan ini menyebabkan peningkatan tekanan intravesikal. Hal ini menyebabkan vesika urinaria berkontraksi secara kuat untuk mengeluarkan urin sehingga dapat menyebabkan perubahan hipertrofi otot detrusor dan dapat mengakibatkan inflamasi karena adanya residu urin yang terdapat di vesika urinaria. (Purnomo, 2011)

Tekanan intravesikal yang tinggi dapat juga berefek pada muara ureter. Tekanan pada kedua muara ureter ini menimbulkan aliran balik urin dari kandung kemih ke ureter atau terjadi vesiko-ureter. Keadaan ini jika berlangsung secara terus-menerus mengakibatkan hidroureter, hidronefrosis bahkan akhirnya dapat mengakibatkan gagal ginjal. (Purnomo, 2011)



Gambar 2. Algoritma Tatalaksana BPH

## 2.1.3 Kandung Kemih

### 2.1.3.1 Anatomi

Kandung kemih atau vesika urinaria merupakan bagian dari saluran genitourinari yang berbentuk seperti buah pir dan bertanggung jawab untuk menampung urin dari ureter dan kemudian mengeluarkannya melalui uretra dengan mekanisme miksi (berkemih) (Grover *et.al.*, 2011). Pada pria, vesika urinaria terletak pada posterior simfisis dan anterior rektum, sedangkan pada perempuan terletak di inferior uterus dan anterior vagina. Kapasitas maksimal vesika urinaria dalam menampung urin untuk orang dewasa kurang lebih adalah 300-450 ml (Purnomo, 2014)

Secara anatomis, vesika urinaria terdiri atas tiga permukaan, yaitu (1) permukaan superior yang berbatasan dengan rongga peritonium (2) dua permukaan inferolateral dan (3) permukaan posterior. Permukaan superior merupakan lokus minoris (daerah terlemah) dari vesika urinaria. Pada bagian dasar vesika urinaria terdapat trigonum. Sudut sudutnya terbentuk dari tiga lubang. Disudut atas trigonum, terdapat dua ureter bermuara ke kandung kemih. Pada bagian apeks trigonum, terdapat meatus uretra interna yang keluar dari kandung kemih. Vesika urinaria mendapatkan persyarafan simpatis (segmen thoracal XI-Lumbal II) dari plexus prostaticus dan plexus vesicalis yang berasal dari plexus hipogastricus inferior. Persyarafan ini memberikan fungsi untuk menginhibisi m. detrusor dan meningkatkan m. sfingter uretra interna. Selain itu, vesika urinaria juga mendapat persyarafan parasimpatis dari n. splanicus pelvici (SII-SIV). Persyarafan ini memberikan fungsi untuk merelaksasi sfingter uretra dan meningkatkan m. detrusor. Dalam kandung kemih terdapat reseptor kolinergik dan reseptor adrenergik. Reseptor kolinergik termasuk reseptor muskarinik dan nikotinik dan ditemukan di dalam urotelium. Reseptor muskarinik (M1-M5) bertanggung jawab atas kontraksi otot detrusor yang menginisiasi miksi. Reseptor adrenergik,  $\alpha_1$  dan  $\alpha_2$  berfungsi untuk merelaksasi otot detrusor (Guyton, 2011).

Mikturisi terjadi apabila kandung kemih terisi secara progresi dan terjadinya refleks berkemih. Refleks berkemih terjadi ketika reseptor regang dalam vesika urinaria terangsang. Serabut-serabut aferen dari reseptor regang membawa impuls ke medulla spinalis dan akhirnya merangsang sinyal parasimpatis sehingga terjadi relaksasi dari m.spinchter uretra eksterna dan kontraksi otot detrusor dan akhirnya urin keluar akibat terbukanya sfingter tersebut (Sherwood, 2011)

Vesica urinaria juga memiliki reseptor *Vanilloid* yang berfungsi sebagai reseptor rasa sakit. Seperti organ-organ lainnya, vesika urinaria mengandung neuron aferen primer dari vesika urinaria ke *ganglion root dorsal* (DRG) di Thoracal 12. Dari DRG, impuls saraf ini berjalan naik melalui traktus spinotalamikus ke talamus dan akhirnya ke korteks sensori. Setelah sinyal diterjemahkan, sinyal tersebut dibawa oleh neuron eferen menuju vesika urinaria. Saraf terminal dapat diaktivasi oleh adenosin tripospat (ATP), histamin, potassium, vanilloid, dan mediator kimia lainnya, seperti suhu. (Grover *et.al.*, 2011).

#### 2.1.3.2 Histologi

Secara histologis, vesika urinaria terdiri dari empat lapisan, yaitu lapisan mukosa, submukosa, muskularis dan serosa. (Grover, *et.al.*, 2011;Purnomo, 2014). Lapisan mukosa (epitel transisional atau urotelium) merupakan lapisan paling dalam yang berdekatan dengan lumen kandung kemih. Lapisan ini dilapisi oleh lapisan glikosaminoglikan (GAG) yang berfungsi sebagai barier untuk mencegah elektrolit, bakteri dan zat terlarut urin lainnya mencapai epitel kandung kemih. Lapisan GAG ini terbentuk dari kombinasi molekul polisakarida, kolagen, elastin, fibronektin, dan laminin. (Grover *et.al.*, 2011). Lapisan submukosa merupakan lapisan jaringan ikat yang terletak dibawah lapisan mukosa dan menghubungkannya dengan lapisan muskularis (Grover *et.al.*, 2014). Lapisan muskularis adalah lapisan tengah yang tersusun atas berkas berkas otot yang membentuk otot detrusor. Otot detrusor terdiri dari tiga lapisan yang saling beranyaman. Pada bagian dalam adalah otot longitudinal,

ditengah merupakan otot sirkuler dan paling luar merupakan otot longitudinal (Purnomo, 2014; Grover *et.al.*, 2011). Lapisan muskularis ini bertanggung jawab untuk relaksasi dan kontraksi dari vesika urinaria. Lapisan serosa atau adventia merupakan lapisan jaringan ikat terluar (Grover *et.al.*, 2011).

## 2.1.4 Sistitis

### 2.1.4.1 Definisi

Sistitis merupakan salah satu penyakit infeksi saluran kemih (ISK) khususnya pada kandung kemih (Li & Lesli, 2018). Sistitis ditandai dengan sindroma klinis yang terdiri atas dysuria, frekuensi dan kadang ada nyeri suprapubic. Sistitis ditandai dengan adanya leukosituria, bakteriuria, nitrit, atau leukosit ekstraseluler jika ditest dengan urinalisis dan positif juga jika dilakukan pemeriksaan kultur urin. (Sukandar, 2015). Berdasarkan waktunya, sistitis dibagi menjadi sistitis akut dan sistitis kronik. Sistitis akut merupakan radang selaput mukosa kandung kemih yang timbul secara mendadak dan bersifat *self-limited disease* sedangkan sistitis kronis ialah radang kandung kemih yang menyerang berulang (*recurrent cystitis*) dalam waktu 6 bulan atau ditandai dengan infiltrasi sel mononuklear seperti makrofag, limfosit, eosinofil, sel mast dan sel plasma yang menyebabkan kerusakan jaringan irreversibel atau fibrosis. Sistitis berulang direkomendasikan untuk melakukan pemeriksaan USG ginjal dan kandung kemih (Li & Lesli, 2018 ; Grover *et al.*, 2011).

### 2.1.4.2 Faktor Resiko

Faktor resiko dari sistitis pada wanita usia muda adalah hubungan seksual, spermatisida, partner seksual baru, ibu dengan riwayat ISK. Sedangkan pada wanita tua dan post menopause, faktor utama terjadinya sistitis adalah riwayat ISK sebelum menopause, inkontinensia, vaginitis atrofi karena defisiensi estrogen, sistokel, peningkatan volume urin pasca berkemih dan kateterisasi. Pada pria angka kejadian sistitis hanya sedikit, dan paling sering pada usia 15-50 tahun dan kejadian BPH menjadi salah satu faktor terjadinya sistitis pada pria.

### 2.1.4.3 Etiologi dan Patologi

ISK merupakan penyakit yang sering mengenai wanita, bahkan setidaknya setengah dari wanita pernah mengalami ISK dan kebanyakan merupakan ISK akut tanpa komplikasi yang disebabkan oleh *Escherichia coli* (86%), *Staphylococcus saprophyticus* (4%), spesies *Klebsiella* (3%), spesies *Proteus* (3%), *Enterobacter* spesies (1,4%), spesies *Citrobacter* (0,8%) atau spesies *Enterococcus* (0,5%). (Colgan, 2011).

Penyebab dari sistitis menurut Grover, *et al.*, 2011 diantaranya:

#### 1. Infeksi.

Infeksi dapat disebabkan oleh bakteri gram negatif, seperti, *E.Coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, dan spesies *Pseudomonas* dan bakteri gram positif seperti *Enterococcus fecalis*, *Staphylococcus*, *ssaprophyticus*, dan *group B streptococci*. Namun *E. Coli* merupakan penyebab paling umum pada sistitis infeksius

#### 2. Autoimun

Peningkatan jumlah sel T CD 8+ dan CD 4+ , sel plasma, imunoglobulin (IgG, IgA, IgM) yang terdeteksi dalam urotelium dan lamina propia pada sistitis dibandingkan dengan vesika urinaria yang normal.

#### 3. Genetik

Kejadian sistitis lebih umum terjadi pada bayi kembar monozigot dibandingkan dengan kembar dizigot.

Menurut Grover *et al.*, 2011, terjadinya sistitis antara lain dikarenakan oleh:

#### 1. Disfungsi urotelium

Urotelium dilapisi oleh lapisan glikosaminoglikan, natrium hyaluronat, glikoprotein dan musin yang berfungsi sebagai barier untuk mencegah elektrolit, bakteri dan zat terlarut urin lainnya mencapai epitel kandung kemih. Pada sistitis, terjadi kerusakan pada lapisan mukosa atau glikosaminoglikan yang menyebabkan perubahan permeabilitas urotelium terhadap potassium. Perubahan permeabilitas tersebut mengakibatkan ion potasium dapat melewati urotelium menyebabkan

depolarisasi saraf aferen sensorik yang selanjutnya mengaktifkan sel mast (Grover *et al.*, 2011). Selain GAG, disfungsi urotelium dapat terjadi karena faktor adhesi intraseluler, matrik ekstraseluler, dan sitoskeleton. Pada sistitis infeksi yang disebabkan oleh bakteri, dapat menyebabkan disfungsi urotelium akibat dari bakteri yang mampu menembus sel urotelial.

## 2. Aktivasi sel mast

Peningkatan sel mast (mastositosis) baik di submukosa atau otot detrusor menandakan sistitis. Sel mast diaktivasi oleh beberapa mediator, seperti (1) *cytokines-like stem cell factor (SCF)* yang dikeluarkan oleh urotelium yang rusak atau *nerve growth factor (NGF)*, (2) bakteri dan virus super antigen; (3) Imunoglobulin; (4) neuropeptida, seperti substansi P; (5) asetilkolin (ACh). Setelah teraktivasi, sel mast mengeluarkan histamin, kinin, protease (tryptase), sitokin, leukotrien (IL-6, IL-), prostaglandin dan nitrit oksida. (Grover *et al.*, 2011)

## 3. Interaksi Neuro-urotelial

Urotelium selain berfungsi sebagai barier juga bertindak sebagai sensor mekanik terhadap distensi vesika urinaria serta sebagai sensor kimia terhadap keasaman urin, osmolalitas dan komposisi serat saraf Aferen c fiber dimukosa. Peran urotelium sebagai perpanjangan dari saraf sensorik sistem kandung kemih muncul melalui neurotransmitter purigenik via 5' triphosphate (ATP) pathway dan vaniloid dan purinergic (P2X3) pathway substansi P, takikinin diaktifkan oleh serat saraf aferen c fiber terlibat dalam rangsang nyeri di sistem saraf sentral dan perifer. Hasil rilis substansi P pada kaskade inflamasi dengan aktivasi sel mast dan upregulasi saraf. Peningkatan pelepasan substansi P dan substansi P reseptor terjadi pada sistitis. Selain itu terjadi peningkatan pada *nerve growth factor (NGF)* yang berperan sebagai inflamasi neurogenik. (Grover *et al.*, 2011)

#### 2.1.4.4 Manifestasi Klinis

Sistitis akut biasanya ditandai dengan adanya nyeri pada bagian perut bawah dan gangguan berkemih seperti frekuensi, nyeri waktu berkemih, rasa diskomfor suprapubik, urgensi, kesulitan berkemih, dan retensi urin juga kadang terjadi demam kurang dari 38 derajat celsius (Pardede, 2018). Pada sistitis kronis gejala yang ditimbulkan hampir sama dengan sistitis akut namun terjadi pengurangan kapasitas kandung kemih karena menebalnya otot detrusor (Grover *et.al.*, 2011). Hematuria gros juga sering dilaporkan terjadi sebagai gejala dari sistitis bakterialis yang didapatkan pada 26% pasien ISK yang berusia 1-16 tahun baik laki-laki ataupun perempuan, dan dipenelitian lain juga di jelaskan 43% pasien laki-laki mengalami hematuria dan 9% dari wanita mengalami hematuria, Sistitis akut non komplikata dapat melakukan diagnosis berdasarkan riwayat gejala iritatif seperti dysuria, frekwensi, dan urgensi (Pardede, 2018)

#### 2.1.4.5 Diagnosis

Diagnosis sistitis dapat ditegakkan berdasarkan riwayat dan didukung dengan pemeriksaan fisik dan urinalisis (Colgan & williams, 2011). Penelitian laboratorium digunakan untuk membedakan sistitis dari kondisi serupa lainnya. Urinalisis penting dilakukan untuk mendiagnosis *urinary tract infection* (UTI). Pada urinalisis, ditemukan pyuria. Urin dipstik juga dapat dilakukan untuk mendiagnosis UTI dan dapat ditemukan adanya leukosit esterase (enzim yang diproduksi oleh leukosit), nitrit (indikasi *Enterobacteriaceae*) (Colgan & williams, 2011). Kultur urin dilakukan untuk mengidentifikasi infeksi kandung kemih. Riwayat merokok, penurunan berat badan, riwayat kanker, atau riwayat keluarga kanker meningkatkan kecurigaan keganasan. Sitologi dianggap untuk menyingkirkan keganasan (Colgan & williams, 2011; Daniels *et al.*, 2017).

Beberapa diagnostik opsional lainnya yang dapat membantu menentukan diagnosis sistitis, seperti *potassium sensitivity test* (PST), *anesthetic bladder challenge* (ABC), *bladder biopsy*, *urodynamic testing*, and *assessment of urinary markers*. PST positif misalnya dapat menjadi indikasi rusaknya lapisan kandung kemih. PST melibatkan intravesikal

instalasi larutan kalium, yang memicu gejala nyeri pada pasien dengan abnormal permeabilitas kandung kemih (Grover *et.al.*, 2011).

ABC dapat dilakukan untuk pasien yang hadir dengan rasa sakit yang diduga berasal dari kandung kemih,.Biopsi kandung kemih disarankan ketika lesi ditemukan, untuk menyingkirkan karsinoma insitu. Tes lain seperti evaluasi urin marker, seperti eosinofil, protein kationik, glikoprotein dan APF dapat dilakukan. Aktifitas APF bersifat spesifik dan selektif . APH menghambat proliferasi primer sel epitel kandung kemih dengan menurunkan *growth factor* yang terlibat dalam patogenesis sistitis(Grover *et.al.*, 2011).

#### 2.1.4.6 Pemeriksaan Penunjang

Pada pemeriksaan Ultrasonografi (USG) abdomen akan mendapatkan gambaran penebalan dinding kandung kemih (Boedec, 2011). Diagnosis sistitis kronis dapat menghasilkan perubahan yang terdeteksi oleh USG karena tidak hanya melibatkan mukosa, tapi juga dengan melibatkan submukosa dan juga otot. Sistitis kronis memiliki gambaran dengan karakteristik echography dengan gambaran umum penebalan dinding difus, ketidakteraturan dan penurunan kapasitas kandung kemih (gambar 2) (Pietro, 2004).

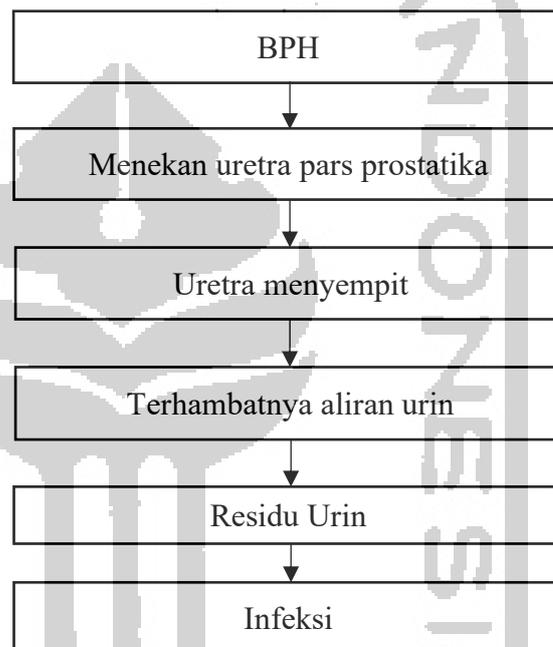


Gambar 3. Hasil USG Sistitis kronis (Pietro, 2004).

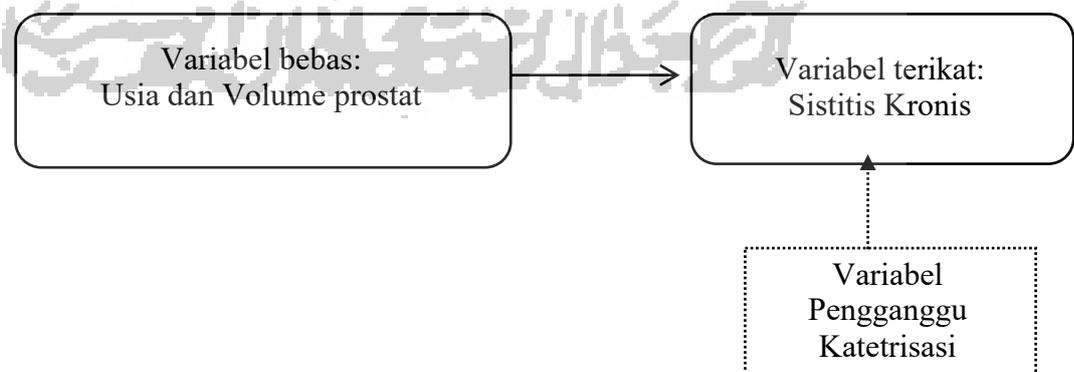
### 2.1.4.7 Tatalaksana

Terapi sistitis pada pria yang direkomendasikan paling sedikit selama 7 hari dengan menggunakan pilihan diantara TMP-SMX atau fluoroquinolone namun dengan catatan harus ada uji sensitifitas sebelum di berikan antibiotik ini (Seputra *et al.*, 2015)

## 2.2 Kerangka teori



## 2.3 Kerangka konsep penelitian



## 2.4 Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara usia dengan volume prostat pada BPH
2. Terdapat hubungan antara usia dengan sistitis kronis pada BPH
3. Terdapat hubungan antara volume prostat dengan sistitis kronis pada BPH.

