

PERAN KELENJAR PROSTAT PADA PRIA USIA LANJUT

Frits A. Kakiailatu*

Abstract

The main male urological disorder in geriatrics are prostate enlargement, infection, incontinence and impotence. Prostate enlargement is one of the oldest urological disorder, same as the urinary stone the medical world can remember. Prostate enlargement is also found in animals like dogs and in humans it appears mostly after the age of sixty years.

Aging can not be prevented because some theories believe that the metabolic processes and functions of the body are diminishing and working less and as a result the aged catches easily a disease. The prostate gland belongs to the male reproductive system and will be explained molecular, cellular and as a pathophysiological process forming benign and malignant prostatic growth.

The benign prostatic hyperplasia can be treated with medicaments or operatively while the malignant prostates will be given anti-androgens. Radical prostatectomies were only done in early malignant cases.

PENDAHULUAN

Media massa, kelompok diskusi dan para medikus sibuk membicarakan kelainan yang disebabkan oleh kelenjar prostat. Kelenjar prostat yang membesar pada umumnya diderita oleh pria berumur lebih dari 60 tahun. Gejala dapat berupa sumbatan kencing ataupun sering kencing karena iritasi kandung kemih. Kelainan ini merupakan kelainan urologik tertua di samping penyakit kencing batu.

Pembesaran prostat dapat terjadi pada hewan seperti anjing dan pada manusia laki-laki manula yang menjadi bahan pembicaraan ini.

Kelainan urologik dalam geriatri adalah pembesaran prostat, infeksi, inkontinensia dan impotensia.

Perihal proses menua ada dua mekanisme utama yang dikemukakan secara seluler, yaitu ketidakstabilan secara genetika sebagai mekanisme yang pertama, dan kerusakan seluler oleh faktor internal maupun eksternal sebagai faktor yang kedua. Kedua faktor ini yang mengakibatkan terjadinya proses penuaan.^(1,3) Dalam bukunya Klatz dan Kahn (1997) diceritakan bahwa Angelo Turturro seorang ilmuwan gerontologi menyatakan dalam forum *Gerontological Society of America* di Washington bahwa men-

* Dosen Departemen Bedah FK Ukrida dan Klinik Veteriner FKH IPB Bogor

jadi tua itu merupakan suatu penyakit, oleh karena penyakit mempunyai sebab maka dapat diobati. Sedangkan Dilman (1989) mengatakan dalam bukunya bahwa menjadi tua itu disebabkan karena adanya suatu poros hipotalamus-hipofisis yang membentuk suatu *neuroendocrine clock of aging*. Sedangkan *the telomere clock* mengatur berapa kali suatu sel membelah. Sebaliknya suatu rangsang sel akan bekerja melalui AMP (*Adenosine Mono Phosphate*) ke c-AMP yang merangsang dinding sel yang mempunyai hormon reseptor, diteruskan ke hipofisis terus naik ke hipotalamus dan diteruskan lagi ke susunan saraf pusat. Begitu pula dibahas oleh Grace Wong, seorang *molecular oncologist* dari *Genentech* yang menyatakan bahwa menjadi tua itu disebabkan karena adanya kerusakan protein dalam sel oleh enzim protease yang timbul karena adanya radikal bebas. Protein yang dihancurkan termasuk RNA/DNA yang berperan sebagai *blue print* dalam pembuatan protein sel. Inhibitor dari enzim protease adalah *growth hormone*. Maka dianggap perlu mengetahui seluk beluk patogenesis, diagnosa, penanganan serta perawatan kelainan prostat ini.⁽²⁾

APAKAH PROSTAT ITU

Prostat merupakan kelenjar yang berpartisipasi dalam proses reproduksi laki-laki. Secara embriologik prostat terbentuk pada minggu ke-12 dari uretra sebagai kantong kecil yang pertumbuhannya dipengaruhi oleh androgen dari testis. Prostat merupakan kelenjar berbentuk kerucut tertelungkup. Kelenjar ini sebagian ter-

diri atas jaringan kelenjar dan sebagian lagi jaringan fibromuskuler yang mengelilingi uretra. Letak prostat dalam pelvis pada batas bawah tulang pubis dan di depan *ampulla recti*. Prostat berhubungan langsung dengan kandung kemih dengan arah ujung kerucut mengarah ke bawah dan terletak pada diafragma *urogenitale*. Jaringan kelenjar prostat oleh McNeal (1972) dibagi secara anatomik dan histologik yaitu: zona perifer, zona sentral, zona transisi dan *periurethral gland region*. Zona perifer adalah tempat asalnya karsinoma prostat sedangkan zona transisi adalah tempat asal hiperplasia prostat. Jaringan fibromuskuler terbagi atas *preprostatic sphincter*, *stiated sphincter*, *anterior fibromuscular stroma* dan *prostatic capsule*. Peredaran darah prostat diatur oleh arteria vesikalis inferior suatu cabang dari arteria hipogastrika, sedangkan *drainage* darah keluar melalui pleksus vena hipogastrika inferior dan pleksus presakral paravertebral. Aliran limfa akan mengalir melalui aliran limfa iliaka eksterna, interna, serta obturator menuju aliran limfa iliaka komunis ke arah aliran para-aorta. Persarafan diatur oleh saraf otonom simpatis yang dapat mensekresi, sedangkan yang parasimpatis mempengaruhi otot-otot vesika urinaria termasuk kerja *sphincter*.

BENIGN PROSTATIC GROWTH

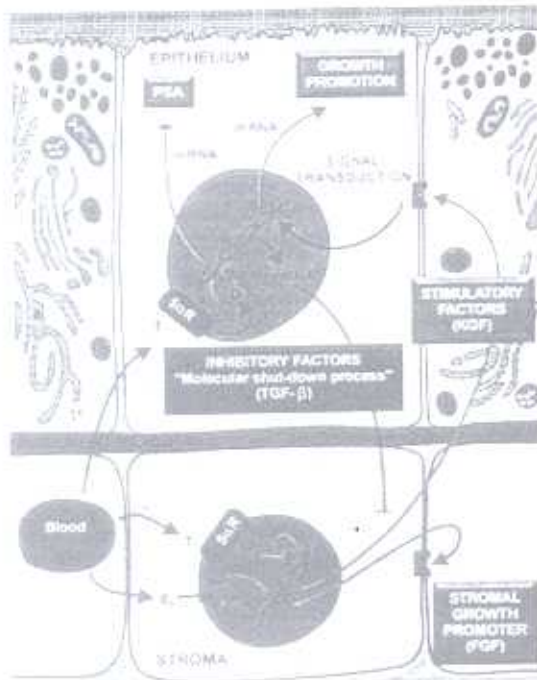
Sel epitel prostat beraneka ragam yang terdiri dari sel sekretoris luminer, sel basal dan sel endokrin-parakrin. Dalam susunan sel tampak adanya *Stem Cell* yang pluripoten. Sel basal yang diduga berasal dari *stem* mempunyai sifat biologis sebagai berikut:

1. Mempunyai potensi berdiferensiasi menjadi sel sekretoris luminer dan sel endokrin.
2. Mempunyai fungsi berproliferasi menjadi sel normal dan hiperplastis androgen independen.
3. Mempunyai kemampuan responsif terhadap androgen dan estrogen dalam sirkulasi darah.⁽⁴⁾

Epitel prostat terbagi dalam dua kompartemen. Kompartemen pertama adalah kompartemen proliferasi yang mempunyai sifat androgen independen yang berisi sel basal. Sedangkan yang kedua adalah kompartemen epitel sekretoris yang dapat berdiferensiasi dan mempunyai sifat androgen dependen dengan kapasitas proliferasi terbatas. *Growth rate* dari kompartemen proliferasi diatur oleh suatu susunan kerja *marker cell* basal pada keadaan normal. *Marker* tersebut terdiri atas reseptor *growth factor* EGF-R, *Oncogene erb B-2* dan *erb B-3*, *oncoprotein Bcl-2* yang menghambat apoptosis, yaitu mencegah kematian sel basal oleh mekanisme terprogram pada sel yang androgen dependen⁽⁶⁾. Sebaliknya ada suatu keseimbangan antara androgen dan estrogen dalam sirkulasi yang mempengaruhi proses diferensiasi epitel prostat. Suatu perubahan fenotip dari sel basal ke sel sekretoris luminer terjadi karena adanya rangsangan androgen, sedangkan estrogen mencegah proses ini yang mengakibatkan terjadinya hiperplasia sel basal dan atrofi sel sekretoris luminer.

Pada laki-laki usia lanjut kadar androgen yang menurun membuat sel basal hipersensitif melalui nuklear androgen reseptornya (AR). Imbalans hormonal ini menyebabkan terjadinya hiperplasia glanduler karena proses diferensiasi sel basal ke sel sekretoris luminer dipercepat.⁽⁴⁾ Faktor lain yang menyebabkan prostat membesar adalah karena adanya interaksi adhesif antara sel basal dan *basement membrane* (BM). Epitel prostat memerlukan komponen BM untuk pertumbuhan dan berdiferensiasi. Pada manusia menurut Nagle et al. (1995) dan Bonkhoff (1998) sel basal mengeluarkan *integrin receptor* (alfa6beta1, alfa2beta1 dan alfa6beta2) dan *hemidesmosom associated protein* (BP 180, BP 220 dan HD1). Ternyata dengan terbentuknya *hemidesmosom* stabil yang berinteraksi adhesif dengan BM akan mengokohkan fungsi biologis dan integritas sel basal. Berdasarkan bukti ini sel basal mempunyai peran yang sangat penting dalam proses pembesaran prostat jinak. Lapisan sel basal mengurus proliferasi dan keseimbangan hubungan epitel-stroma yang normal dengan dugaan keras hadirnya *stem cell*. Maka dari itu faktor genetik maupun epigenetik yang mengganggu fungsi normalnya sel basal akan dapat menjurus terbentuknya kanker prostat.

Pada pembesaran prostat jinak terjadi suatu keseimbangan pertumbuhan antara lapisan epitel dan stroma yang dipengaruhi oleh kadar androgen-estrogen dalam darah. Stroma prostat terdiri atas unsur kolagen dan otot polos yang sangat dipengaruhi oleh estrogen, sedangkan lapisan epitel dipengaruhi oleh androgen dan estrogen. (Gambar 1)



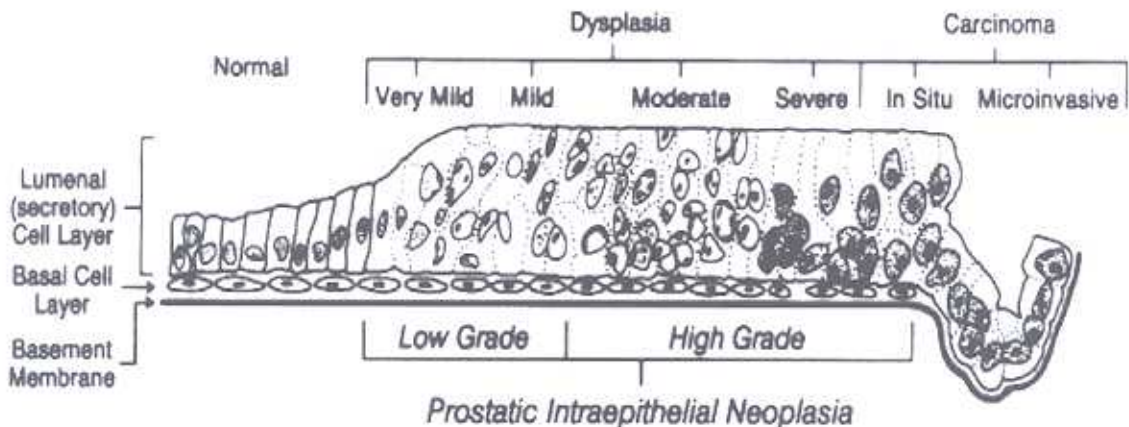
Gambar 1
Epitel stroma prostat
(Griffiths et al.,1995)

Story et al. (1993) menemukan dari hasil eksperimen bahwa hiperplasia prostat terjadi karena adanya mikrotrauma dalam duktus prostatikus waktu kencing, ejakulasi dan infeksi. Trauma ini merangsang terjadinya usaha perbaikan tubuh dengan mengeluarkan bFGF. Ini

akan menimbulkan nodul fibrostroma yang mengakibatkan masuknya sel epitel duktus yang tumbuh menjadi suatu campuran jaringan nodul stroma dan epitel, yang merupakan ciri khas *benign prostatic hyperplasia* (BPH).

KANKER PROSTAT

Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN) merupakan cikal bakal (*precursor*) terjadinya kanker prostat (*CaP*) yang invasif (Gambar 2.). Secara sitologik *CaP* mempunyai perangai sel yang hiperkromatik dengan nukleus yang besar dan nukleolus yang jelas dengan sitoplasma basofilik. Pada *CaP* sel basal tidak lagi ditemukan, sedangkan pada *PIN* dan *BPH* sel basal masih utuh. *Prostatic Intraepithelial Neoplasia* (*PIN*) diklasifikasikan dalam kategori *High Grade PIN* (*HGPIN*) dan *Low Grade PIN* (*LGPIN*). Perbedaan klinik antara *HGPIN* dan *LGPIN* adalah bahwa hasil *needle biopsy* prostat yang menunjukkan *HGPIN* 80% menjadi *CaP*, sedangkan dari *LGPIN* yang menjadi ganas hanya 20%^(9,1). *CaP* terdiri atas 95% adeno-



Gambar 2
BPH-PIN-CaP (Bostwick dan Brawer, 1987)

karsinoma prostat dan sisanya terdiri atas transitional karsinoma, *small cell* neuroendokrin karsinoma dan sarkoma.

High Grade PIN terjadi karena adanya suatu kelainan berat dalam proliferasi dan diferensiasi dari sistem epitel prostat. Lapisan sel basal kehilangan fungsi proliferasinya, sedangkan sel sekretoris luminer memperoleh aktivitas proliferasi yang bertambah. Kelainan premaligna ini ada hubungannya dengan ekspresi tambahan dari onkogenes (*erb B-2, erb B-3, C-met*) dan tumor supresor genes (*nm23 H1*) yang hanya bekerja pada sel basal normal dan yang hiperplastis⁽³⁾. Keadaan ini juga dipengaruhi oleh bertambahnya kerjanya supresor apoptosis Bcl-2 onkoprotein yang ada hubungannya dengan penurunan konsentrasi AR dalam epitelium yang displastis. Mekanisme abnormal dari Bcl-2 menyebabkan kelainan diferensiasi berlebih dan mencegah matinya sel secara apoptosis dari kompartemen diferensiasi⁽⁶⁾. Lamanya sel hidup yang telah tertransformasi dengan tingkat kecepatan proliferasi tinggi menjadikan lingkungan ini secara genetik tidak stabil. Sementara semua data fenotip dan genotip mendukung bahwa *HGPIN* merupakan suatu karakteristik dari suatu proses premaligna, sedangkan *Atypical Adenomatous Hyperplasia* (AAH) juga merupakan suatu pemula terjadinya keganasan di zona transitional.

Patogenesis invasi ke dalam stroma terjadi karena ada suatu perubahan drastis yang disebabkan adanya invasi ke dalam stroma, sehingga epitelium yang telah ditransformasi kehilangan diferensiasi sel basalnya. Proses ini ada hubungannya dengan hilangnya sejumlah *hemidesmosom* pembentuk protein dan mole-

kul adhesif, termasuk kolagen-VII, beta3 dan *gamma2 subchain laminine-5* dan *alfa 6 beta 4 integrins* (Gambar 3). Sudah jelas bahwa asini yang benigna dan *HGPIN* memerlukan elemen adhesif untuk mempertahankan diferensiasinya. Selanjutnya ketidakmampuan sel transformasi untuk menunjukkan ekspresi *hemidesmosom associated protein* diduga menjadi kunci progresi neoplastis dari *HGPIN* menjadi kanker yang invasif.

Penelitian dasar membuktikan bahwa inaktivasi somatis *GSTPi* (*Glutathion S-transferase phi*) yang merupakan enzim yang mendetoksikasi karsinogen, akan memberi peluang merusak genom dengan suatu stres oleh sel neoplastis prostat⁽¹⁰⁾.

KRITERIA WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO)

Untuk mencegah terjadinya kekeliruan dalam mengatasi keluhan pembesaran prostat, maka *The International Consensus Committee on BPH* di Monaco tahun 1995 yang memprakarsai sehingga WHO mengeluarkan beberapa petunjuk. *BPH* merupakan suatu diagnosis yang umumnya dikira-kira saja atas faktor umur, pemeriksaan colok dubur yang memberi kesan besarnya prostat serta belum ada informasi mengenai keluhan saluran kemih.

Kriteria yang ditentukan WHO tentang *BPH* adalah:

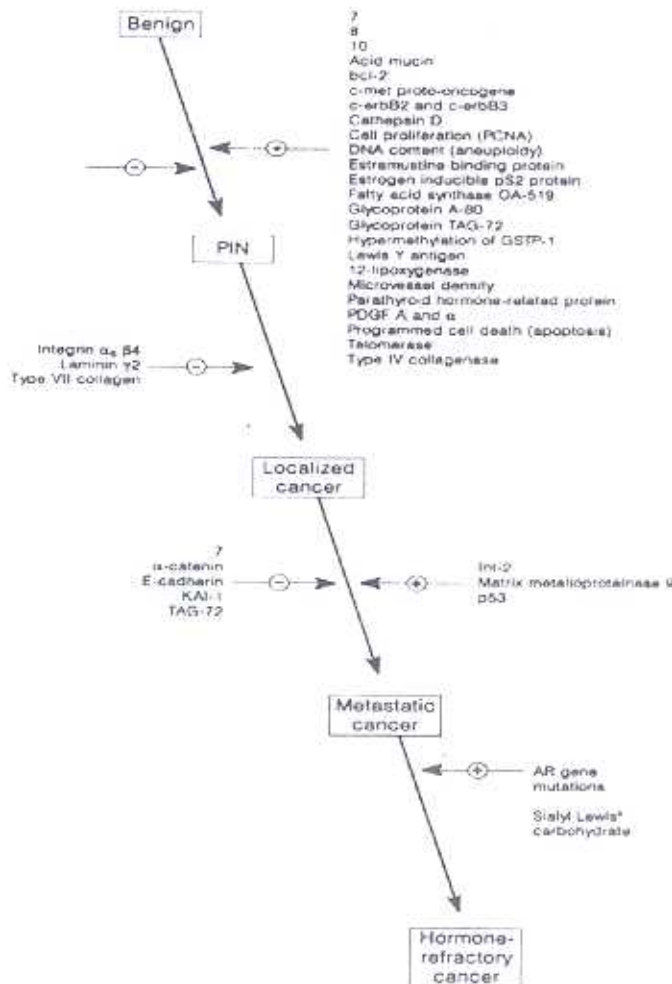
1. Terjadi pada laki-laki
2. Memperhatikan *quality of life (QOL)* dengan *International Prostate Symptom Score (IPSS)*

3. Riwayat penyakit
4. Pemeriksaan fisik termasuk colok dubur
5. Laboratorium termasuk ureum, kreatinin dan urinalisis

Kadang-kadang diperlukan pemeriksaan penunjang seperti:

1. Flowmetry
2. Pemeriksaan USG rektal /IVP/MRI
3. Penentuan PSA (*Prostate Specific Antigen*)

Dialog antara dokter dan pasien adalah sangat penting karena dari pemeriksaan diatas dapat diketahui apakah pasien memang ada keluhan kelancaran kencing yang dapat dibuktikan dengan pemeriksaan *uroflowmetry*. Bukti adanya pembesaran prostat dapat diketahui dengan USG/IVP, sekaligus mengetahui volume prostat dan morfologinya. PSA merupakan suatu *tumor marker* khusus untuk prostat yang berkonsistensi keras pada pemeriksaan colok dubur.



Gambar 3
Perubahan Genetik yang Berhubungan dengan Progresi

DIAGNOSIS

Seperti telah diketahui bahwa perjalanan *BPH* dengan *CaP* berjalan beriringan karena mereka mempunyai beberapa persamaan. Sebagai contoh *BPH* dan *CaP* merupakan dua kelainan urologik. Keduanya mempunyai cara tumbuh dan berkembang yang sama, dan keduanya juga dapat dipengaruhi oleh pengobatan antiandrogen. Pada pemeriksaan histologik dari jaringan sesudah tindakan operatif tidak jarang ditemukan dalam jaringan *BPH* adanya sel *CaP*.

Diagnosis dari *BPH* didapat dari gejala prostatisme yang diberi nilai secara *IPSS/QOL*. Dialog antara dokter dan pasien seperti anamnesis, pemeriksaan fisik termasuk colok dubur lazimnya dikerjakan, juga pemeriksaan laboratorium terhadap urin, darah termasuk kreatinin dan ureum. Bila diperlukan pemeriksaan tambahan seperti *flow rate* dilakukan dengan *flow meter* bila ada kelainan neurologik. Pada persangkaan adanya keganasan maka pemeriksaan *USG* rektal dilakukan untuk menentukan volume dan morfologi jaringan, sekaligus memeriksa *tumor marker* prostat yaitu *PSA*. *IVP (Intra Venous Pyelography)* dibuat bila ada persangkaan penyakit batu ginjal.

PENANGGULANGAN

Penanggulangan *BPH* dapat dikerjakan dengan cara bersifat menunggu, jika tidak ada alasan untuk melakukan suatu tindakan. Terapi oral terhadap *BPH* yang ada sekarang adalah

alpha blocker seperti *Cardura[®]*, *Hytrine[®]* dan *Harnal[®]* yang bekerja merelaksasi otot polos prostat dan kandung kencing. *Finasterida* bekerja menghambat enzim *5 alpha reduktase* yang mengubah testosteron menjadi dehidrotestosteron, sedangkan *Tadenan[®] (Pigeum Africanum)* merupakan suatu fitoterapi yang mempengaruhi *growth factor bFGF*.

Tindakan invasif dilakukan secara endoskopi seperti *TUR (Transurethral Resection)* dengan listrik maupun laser, insisi prostat ataupun operasi prostat secara terbuka.

Sedang *CaP* diagnosis nya didapat dengan colok dubur, *USG* rektal dan *PSA*. Secara teoretis operasi radikal dilakukan pada keganasan prostat yang masih dini. Bila keadaan sudah lanjut pengobatan dilakukan dengan antiandrogen, radiasi atau kemoterapi.

PENUTUP

Telah dibicarakan hal ikhwal proses penuaan, kelainan pembesaran prostat yang dapat terjadi pada hewan maupun manusia yang berusia lanjut. Bagaimana terjadinya pembesaran ini telah diuraikan secara singkat dari sudut molekuler, seluler dan patofisiologi organ. Pembesaran prostat menimbulkan kelainan seperti *BPH* dan *CaP* yang dapat mengganggu kenyamanan hidup manusia. Cara menanggulangi gangguan tersebut di atas dapat diatasi secara konservatif maupun invasif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aboseif, S. The significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy, 1995; *Urology*; 38:103-107.
2. Anderson, J.B. The progression of Benign Prostatic Hyperplasia, exercising the evidence and determining the risk, 2001; *Eur. Urol.*; 39 (Suppl.4):5-7.
3. Bonkhoff, H. and K. Remberger. Differentiation pathways and histogenic aspects of normal and abnormal prostatic growth, 1996; *Prostate*, 28:98-106.
4. Bonkhoff, H. and K. Remberger. Morphogenic concepts of normal and abnormal growth in the human prostate, 1998; *Virchows Arch.*; 433:195-202.
5. Bonkhoff, H, T. Fixemer and K. Remberger. Relation between Bcl-2, cell proliferation and the androgen receptor status in prostatic tissue and precursors of prostatic cancer, 1998; *Prostate*; 24:251-258.
6. Bonkhoff, H. Analytical molecular pathology of epithelialstromal interaction in the normal and neoplastic prostate, 1998; *Anal Quart. Cytol. Histol.*; 20:437-442.
7. Bostwick, D.G. and M.K. Brawer. Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in the prostate Cancer, 1987; 59:788-794.
8. Bostwick, D.G., et al. The most promising surrogate endpoint biomarkers for screening candidate chemopreventive compounds for prostatic adenocarcinoma in shortterm phase II clinical trials. 1994; *J. Cell Biochem.*; 19 (Suppl.): 263-289.
9. Brawer, M.K., et al. Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy, 1991; *Urology*; 38:103-127.
10. Brooks, J.D., et al. CG island methylation changes near the GSTP1 gene in prostatic intraepithelial neoplasia, 1998; *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*; 7:531-536.
11. Dilman, V.M. The Grand Biological Clock, 1989; Mir Publishers, Moscow.
12. Griffiths, K, D. Coffey, A.T.K. Cockett et al. The regulation of prostatic growth. In A.T.K. Cockett, S. Khoury, Y. Aso, C. Chatelain, L. Denis, K. Griffiths and G. Murphy (eds.) p.73-115. The 3rd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia, 1995; Monaco.
13. Kane, R.L., J.G. Ouslander and I. B. Abrass. Essentials of clinical Geriatrics, 1989; Mc Graw-Hill Publication Company.
14. Klatz, R. and C. Kahn. Grow young with HGH, 1997; Harper Perennial, Harper Collins Publishers, New York.
15. Mc Neal, J.E. The prostate and the prostatic urethra: A morphologic study, 1972; *J. Urol.*; 107:1008.
16. Nagle, R.B., J.Hao, J.D. Knox, B.L. Dalkin, V. Clark and A.E. Cress. Expression of hemidesmosomal and extracellular matrix protein by normal and malignant human prostate tissue, 1995; *Am. J. Pathol.*; 146:1498-1507.
17. Story, M.T, K.A. Hopp, D.A. Meier, F.P. Begun and R.K. Lawson. Influence of transforming growth factor B1 and other growth factors on basic fibroblast growth factors level and proliferation of cultured human prostatic derived fibroblast, 1993; *Prostate*; 22:183-187.