



## Perbandingan Kadar Estrogen Serum dan TGF $\beta$ -1 Plasma pada Penderita BPH-Non BPH di Atas 50 Tahun dan Usia Muda

Eriawan Agung Nugroho \*, Selamat Budijitno \*

### ABSTRACT

*Comparison of estrogen serum and TGF  $\beta$ -1 plasma levels in benign prostate hyperplasia (BPH) and non BPH patients, among 50-years old and young patients.*

**Background:** Benign prostatic hyperplasia (BPH) is often found in older men. This disease affects an estimated 70% of men over 60 years, increased by 90% in men over 80 years age. Many scientists tried explores the hypothesis of the mechanism of occurrence of BPH. The purpose of study compared the levels of estrogen and transforming growth factor (TGF)  $\beta$ -1 in plasma related to the development of BPH, in BPH patients and non-BPH over 50 years and young age.

**Methods:** A clinical analysis study was carried out on subjects who were divided into 3 groups: patients with BPH >50 years, non-BPH >50 years and younger non-BPH aged 30-40 years. T-test was used to analyze the data. Serum estrogen and plasma TGF  $\beta$ -1 were assessed using ELISA method.

**Results:** There was no significant difference ( $p=0.129$ ) between the level of estrogen in BPH patients >50 years ( $140.091\pm 43.649$ ) and non BPH patients >50 years ( $63.69\pm 18.757$ ) but there was a significant difference ( $p=0.015$ ) between level of plasma TGF  $\beta$ -1 BPH patients >50 years ( $10.47\pm 4.507$ ) and non BPH patients >50 years of age ( $25.8\pm 16.1103$ ). No significant differences ( $p=0.348$ ) were found between serum estrogen level of non-BPH >50 years ( $63.69\pm 18.757$ ) and the young age ( $57.17\pm 10.2748$ ), and between plasma TGF  $\beta$ -1 non-BPH group >50 years ( $25.80\pm 16.1103$ ) and the younger age group ( $31.4\pm 17.576$ ) ( $p=0.496$ ).

**Conclusion:** There is difference in the level of TGF  $\beta$ -1 between younger and older age groups. Elderly men are recommended for early prostate examination, because at the age of 50 years there is already a tendency of enlarged prostate gland. Levels of transforming growth factor  $\beta$ -1 can predict prostate enlargement.

**Keywords:** Estrogen, TGF  $\beta$ -1, benign prostate hyperplasia (BPH)

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Benign prostate hyperplasia (BPH) sering ditemukan pada pria usia lanjut. Penyakit ini terjadi pada 70% pria di atas 60 tahun, dan meningkat hingga 90% pada pria di atas 80 tahun. Banyak ilmuwan mencoba mengetengahkan hipotesis faktor yang berpengaruh terjadinya BPH. Tujuan penelitian ini membandingkan tingkat estrogen dan transforming growth factor (TGF)  $\beta$ -1 dalam plasma terkait pembentukan BPH.

**Metode:** Penelitian klinik analitik dilakukan pada subyek yang dibagi 3 kelompok, pasien dengan BPH >50 tahun, pasien non-BPH berusia >50 tahun dan muda non-BPH berusia 30-40 tahun. Analisis data dengan uji beda kadar estrogen serum dan TGF  $\beta$ -1 plasma ketiga kelompok. Kadar TGF  $\beta$ -1 dan estrogen diukur dengan metoda ELISA.

**Hasil:** Serum estrogen pasien BPH usia >50 tahun ( $140,091\pm 43,649$ ) lebih tinggi tetapi tidak berbeda bermakna ( $p=0,129$ ) dibandingkan non BPH usia >50 tahun ( $63,69\pm 18,757$ ). Estrogen serum non-BPH usia >50 tahun ( $63,69\pm 18,757$ ) dibandingkan usia muda ( $57,17\pm 10,2748$ ) tidak berbeda bermakna ( $p=0,348$ ). TGF  $\beta$ -1 plasma pasien BPH usia >50 tahun ( $10,47\pm 4,507$ ) lebih rendah ( $p=0,015$ ) dibandingkan pasien non BPH usia >50 tahun ( $25,8\pm 16,1103$ ). TGF  $\beta$ -1 plasma kelompok non-BPH >50 tahun ( $25,80\pm 16,1103$ ) dibandingkan kelompok usia muda ( $31,04\pm 17,576$ ) tidak berbeda bermakna ( $p=0,496$ ).

**Simpulan:** Ada perbedaan antara tingkat TGF  $\beta$ -1 pada kelompok yang lebih tua. Laki-laki usia tua disarankan lebih dini melakukan pemeriksaan prostat, usia >50 tahun cenderung didapatkan pembesaran kelenjar prostat. Pemeriksaan kadar TGF  $\beta$ -1 dapat memprediksi risiko pembesaran kelenjar prostat.

\* Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, Jl. Dr. Sutomo 16-18 Semarang

## PENDAHULUAN

Pembesaran prostat jinak atau lebih dikenal sebagai *benign prostate hyperplasia* (BPH) sering ditemukan pada pria yang menapak usia lanjut. Gejala klinis yang muncul akibat BPH dapat mengganggu aktivitas sehari-hari penderitanya.

Penyakit ini dapat dialami oleh sekitar 70% pria di atas usia 60 tahun. Angka ini akan semakin meningkat hingga 90% pada pria berusia di atas 80 tahun.<sup>1</sup> Kirby melaporkan bahwa angka kejadian BPH yang obstruktif pada usia sekitar 40 tahun sekitar 14%, pada usia 60 tahun 24%, sedangkan pada usia di atas 60 tahun sekitar 43%.<sup>2</sup> Kejadian BPH di Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo, yang memerlukan operasi setiap tahunnya sekitar 250 orang, dengan umur penderita berkisar antara 50-77 tahun, dari jumlah tersebut yang terbanyak adalah usia antara 60-70 tahun. Penelitian yang ada menunjukkan bahwa golongan pria yang berumur 50-60 tahun, 51% di antaranya menderita BPH.

Berdasarkan tingginya angka kejadian BPH di Indonesia, banyak ilmuwan yang mencoba untuk mengetengahkan suatu hipotesis tentang mekanisme terjadinya BPH. Dari berbagai macam hipotesis yang telah ada, di antaranya adalah teori peningkatan estrogen yang mengakibatkan terjadinya suatu peningkatan pertumbuhan sel stroma dan epitel. Ada pula teori interaksi faktor pertumbuhan pada epitel, yang menjelaskan adanya suatu peningkatan *epitel growth factor* (EGF), dan *fibroblast growth factor* (FGF) serta terjadi penurunan *transforming growth factor*  $\beta$ -1 (TGF  $\beta$ -1). Hormon estrogen mempunyai kemampuan untuk mensupresi TGF  $\beta$ -1,<sup>3</sup> sedangkan TGF  $\beta$ -1 ini diproduksi oleh sel prostat yang sangat berperan dalam menghambat pertumbuhan sel atau proliferasi epitel dari berbagai jaringan.<sup>1,4</sup> Efek dari estrogen selain mensupresi dari TGF  $\beta$ -1 dapat juga merangsang proliferasi dari epitel, proliferasi sel stroma, dan hiperplasia sel stroma prostat yang pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya BPH.<sup>5</sup> Sedangkan penelitian lain, pemberian estrogen dapat meningkatkan proliferasi pada jaringan prostat, EGF, dan FGF; sedangkan TGF  $\beta$ -1 kadarnya akan menurun, sehingga proliferasi prostat akan meningkat.<sup>6</sup> Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan kadar estrogen dalam serum dan TGF  $\beta$ -1 dalam plasma pada penderita BPH-non BPH di atas 50 tahun dan usia muda.

## METODE

Penelitian ini adalah studi observasional analitik dengan rancangan *case control*. Dilakukan dengan cara membandingkan antara kelompok penderita BPH berusia di atas 50 tahun, kelompok non BPH berusia di atas 50

tahun, dan kelompok berusia muda non BPH (30-40 tahun) dengan mengukur kadar estrogen dalam serum dan kadar TGF  $\beta$ -1 dalam plasma.

Sampel dalam penelitian ini dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu: Kelompok 1, diambil dari semua penderita pria yang datang ke poliklinik urologi, IRD bedah, dan ruang rawat inap urologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang secara klinis dan radiologis telah didiagnosis sebagai BPH dan berusia di atas 50 tahun. Kelompok 2 yang merupakan kelompok kontrol I adalah pria yang dari pemeriksaan fisik dan radiologis tidak didapatkan adanya BPH dan berusia di atas 50 tahun. Sedangkan kelompok 3 yang merupakan kelompok kontrol II adalah pria yang berusia muda antara 30-40 tahun dan tidak didapatkan adanya BPH. Kemudian setiap sampel mengisi formulir persetujuan mengikuti penelitian.

Kemudian dari tiap sampel dari ketiga kelompok tersebut di atas dilakukan pengambilan spesimen dari darah vena, tiap sampel sebanyak 5 ml, kemudian dibagi 2, masing-masing 2,5 ml untuk pemeriksaan kadar estrogen dan TGF  $\beta$ -1, kemudian dipusingkan dan dilakukan pengambilan serum untuk pemeriksaan estrogen dan plasma untuk pemeriksaan TGF  $\beta$ -1. Sebelum pengambilan darah, penderita diharuskan untuk puasa agar tidak terjadi lipemia. Spesimen yang mengalami hemolisis tidak dapat dilakukan pemeriksaan. Kemudian dikerjakan pemeriksaan kadar hormon estrogen dan TGF  $\beta$ -1 dengan menggunakan metode ELISA. Dalam hal ini, estrogen yang diperiksa adalah  $17\beta$ -estradiol (E2), oleh karena estradiol merupakan estrogen utama yang disekresi di dalam sirkulasi, kadarnya 12 kali estron (E1) dan 80 kali estriol (E3). Pemeriksaan kadar spesimen dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

## HASIL

Penelitian ini dilakukan sejak bulan Oktober 2005 s.d. Januari 2006 dan telah dilakukan penelitian terhadap 30 sampel, yang terbagi menjadi 3 kelompok, dengan masing-masing kelompok terdiri dari 10 orang sampel. Ketiga puluh sampel tersebut merupakan penderita yang berobat di Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya, baik yang menjalani rawat inap maupun rawat jalan dan telah memenuhi kriteria inklusi.

Hasil penelitian terhadap kelompok BPH di atas 50 tahun, kelompok non BPH yang berusia di atas 50 tahun, dan kelompok berusia muda non BPH telah dilakukan. Penelitian dilakukan pada 10 orang sampel pada tiap kelompok. Untuk menguji hipotesis penelitian maka dilakukan pengujian dengan menggunakan uji *t* dua sampel bebas atau uji *t independent sample*. Alasan pemilihan uji *t* dua sampel bebas karena bertujuan untuk

melihat perbedaan antara 2 kelompok perlakuan dan data berskala rasio.

**Distribusi umur pada tiap kelompok penelitian**

Berdasarkan umurnya, pada tiap kelompok penelitian dibagi menjadi 11 kelompok umur, mulai dari kelompok termuda mulai rentang 30-35 tahun dan yang tertua mulai rentang 81-85 tahun. Distribusi umur pada tiap kelompok penelitian untuk lebih rinci dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Distribusi umur pada tiap kelompok penelitian

Umur (tahun)	Kelompok 1	Kelompok 2	Kelompok 3	Jumlah
30-35	-	-	5 (50,0%)	5 (16,7%)
36-40	-	-	4 (40,0%)	4 (13,3%)
41-45	-	-	-	-
46-50	-	-	1 (10,0%)	1 (3,3%)
51-55	-	4 (40,0%)	-	4 (13,3%)
56-60	2 (20,0%)	1 (10,0%)	-	3 (10,0%)
61-65	1 (10,0%)	2 (20,0%)	-	3 (10,0%)
66-70	3 (30,0%)	2 (20,0%)	-	5 (16,7%)
71-75	3 (30,0%)	-	-	3 (10,0%)
76-80	-	1 (10,0%)	-	1 (3,3%)
81-85	1 (10,0%)	-	-	1 (3,3%)
Jumlah	10 (100,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)	30 (100,0%)

Berdasarkan Tabel 1 didapatkan pada kelompok BPH di atas 50 tahun, yang terbanyak pada kelompok umur 66-70 tahun dan 71-75 tahun, dimana didapatkan masing-masing sebanyak 3 orang (30,0%). Pada kelompok non BPH di atas 50 tahun, didapatkan yang terbanyak pada kelompok umur 51-55 tahun, yaitu sebanyak 4 orang (40,0%). Pada kelompok usia muda yang terbanyak pada kelompok umur 30-35 tahun, sebanyak 5 orang (50,0%).

**Pengujian normalitas data**

Pengujian normalitas data dilakukan dengan menggunakan uji Kolmogorov Smirnov, disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji normalitas data

Variabel	<i>p</i>	Ket
TGF- $\beta$ kelompok 1	0,807	normal
Estrogen kelompok 1	0,061	normal
TGF- $\beta$ kelompok 2	0,758	normal
Estrogen kelompok 2	0,926	normal
TGF- $\beta$ kelompok 3	0,499	normal
Estrogen kelompok 3	0,994	normal

Tabel 2 menunjukkan bahwa data penelitian baik pada kelompok 1, 2, dan 3 berdistribusi normal dengan

tingkat kemaknaan lebih besar dari 0,05.

**Perbandingan kadar estrogen dalam serum antara kelompok BPH di atas 50 tahun dengan non BPH di atas 50 tahun**

Hasil dari penelitian diperoleh nilai rerata kadar estrogen dari dua kelompok penderita BPH dan non BPH yang berusia di atas 50 tahun dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Nilai rerata kadar estrogen pada kelompok BPH dan non BPH di atas 50 tahun

Kelompok	Rerata	SB	Levene's test	Equal var not assumed <i>P</i>
BPH di atas 50 tahun	140,09	143,6493	<i>p</i> =0,007	<i>p</i> =0,129
Non BPH di atas 50 tahun	63,69	18,7574		

Tabel 3 menunjukkan nilai rerata kadar estrogen pada kelompok BPH di atas 50 tahun lebih tinggi dibandingkan kelompok non BPH di atas 50 tahun. Pada kelompok BPH di atas 50 tahun diperoleh hasil 140,09±143,6493 sedangkan pada kelompok non BPH di atas 50 tahun sebesar 63,69±18,7574. Nilai standar deviasi pada kelompok BPH yang lebih besar dari nilai rerata menunjukkan adanya variasi data yang cukup besar diantara sampel penelitian.

Sebelum dilakukan pengujian dengan uji t, terlebih dahulu dilakukan uji homogenitas varians data antara dua kelompok. Pengujian dilakukan dengan menggunakan uji Levene's statistik. Hasil uji homogenitas adalah homogen (*p*=0,007).

Pengujian statistik untuk menguji hipotesis yang menyatakan kadar estrogen lebih tinggi dalam serum pada kelompok penderita BPH di atas 50 tahun dibandingkan dengan kelompok non BPH di atas 50 tahun dengan menggunakan uji t dua sampel bebas. Hasil pengujian t pada *equal variances not assumed* menunjukkan *p*=0,129. Kadar serum estrogen pada kelompok BPH di atas 50 tahun lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok non BPH di atas 50 tahun, namun perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik.

**Perbandingan kadar estrogen dalam serum antara kelompok non BPH di atas 50 tahun dengan kelompok berusia muda**

Hasil penelitian diperoleh nilai rerata kadar estrogen dari dua kelompok non BPH di atas 50 tahun dan kelompok berusia muda dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 4. Nilai rerata kadar estrogen pada kelompok non BPH di atas 50 tahun dan kelompok berusia muda

Kelompok	Rerata	SB	Levene's test	T-test (2-tailed)
Non BPH di atas 50 tahun	63,69	18,7574	p=0,133	p=0,348
Usia muda	57,17	10,2748		

Tabel 4 menunjukkan nilai rerata kadar estrogen pada kelompok non BPH di atas 50 tahun lebih tinggi dibandingkan kelompok usia muda. Pada kelompok non BPH di atas 50 tahun diperoleh hasil  $63,69 \pm 18,7574$  sedangkan pada kelompok usia muda sebesar  $57,17 \pm 10,2748$ . Hasil uji homogenitas  $p=0,133$  dengan demikian varians data antara dua kelompok homogen.

Hasil pengujian statistik menggunakan uji t dua sampel bebas. Hasil pengujian  $p=0,348$ . Kadar serum estrogen pada kelompok non BPH di atas 50 tahun lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok berusia muda, namun perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik.

#### Perbandingan kadar *transforming growth factor* $\beta$ -1 dalam plasma antara kelompok BPH di atas 50 tahun dengan kelompok non BPH di atas 50 tahun.

Hasil penelitian diperoleh nilai rerata dari dua kelompok BPH di atas 50 tahun dan non BPH di atas 50 tahun dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Nilai rerata kadar *transforming growth factor*  $\beta$ -1 pada kelompok BPH di atas 50 tahun dan kelompok non BPH di atas 50 tahun

Kelompok	Rerata	SB	Levene's test	Equal var not assumed p
BPH di atas 50 tahun	10,47	4,5066	p=0,008	p=0,015
Non BPH di atas 50 tahun	25,8	16,1103		

Tabel 5 menunjukkan nilai rerata kadar *transforming growth factor*  $\beta$ -1 pada kelompok BPH di atas 50 tahun lebih rendah dibandingkan kelompok non BPH di atas 50 tahun. Pada kelompok BPH di atas 50 tahun diperoleh hasil  $10,47 \pm 4,5066$  sedangkan pada kelompok non BPH di atas 50 tahun sebesar  $25,8 \pm 16,1103$ . Uji homogenitas menunjukkan  $p=0,008$  dengan demikian varians data antara dua kelompok tidak homogen.

Hasil pengujian statistik untuk menguji hipotesis yang menyatakan kadar *transforming growth factor*  $\beta$ -1 lebih rendah dalam serum pada kelompok BPH di atas 50 tahun dibandingkan dengan kelompok non BPH di atas 50 tahun dengan menggunakan uji t dua sampel bebas.

Hasil pengujian  $p=0,015$ . Kadar *transforming growth factor*  $\beta$ -1 pada kelompok BPH di atas 50 tahun lebih rendah dibandingkan dengan kadar *transforming growth factor*  $\beta$ -1 pada kelompok non BPH di atas 50 tahun dan perbedaan tersebut bermakna secara statistik.

#### Perbandingan kadar *transforming growth factor* $\beta$ -1 dalam plasma antara kelompok non BPH di atas 50 tahun dengan kelompok berusia muda

Hasil penelitian diperoleh nilai rerata kadar *transforming growth factor*  $\beta$ -1 dari dua kelompok non BPH di atas 50 tahun dan kelompok berusia muda dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Nilai rerata kadar *transforming growth factor*  $\beta$ -1 pada kelompok non BPH di atas 50 tahun dan kelompok berusia muda

Kelompok	Rerata	SD	Levene's test	T-test (2-tailed)
Non BPH di atas 50 tahun	25,80	16,1103	p=0,864	p=0,496
Berusia muda	31,04	17,5763		

Tabel 6 menunjukkan nilai rerata kadar *transforming growth factor*  $\beta$ -1 pada kelompok non BPH di atas 50 tahun lebih rendah dibandingkan kelompok berusia muda. Pada kelompok non BPH di atas 50 tahun diperoleh hasil  $25,80 \pm 16,1103$  sedangkan pada kelompok berusia muda sebesar  $31,04 \pm 17,5763$ . Hasil uji homogenitas  $p=0,864$  dengan demikian varians data antara dua kelompok homogen.

Hasil pengujian statistik untuk menguji hipotesis yang menyatakan kadar *transforming growth factor*  $\beta$ -1 lebih rendah dalam serum pada kelompok non BPH di atas 50 tahun dibandingkan dengan kelompok berusia muda dengan menggunakan uji t dua sampel bebas.

Hasil pengujian menunjukkan bahwa  $p=0,496$ . Kadar *transforming growth factor*  $\beta$ -1 pada kelompok non BPH di atas 50 tahun lebih rendah dibandingkan dengan kadar *transforming growth factor*  $\beta$ -1 pada kelompok berusia muda, namun perbedaan tersebut tidak bermakna.

## PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan rancangan *case control*, dengan cara membandingkan antara kelompok penderita BPH di atas 50 tahun, kelompok non BPH di atas 50 tahun, dan kelompok berusia muda non BPH, kemudian diukur kadar estrogen dalam serum dan kadar TGF  $\beta$ -1 dalam plasma.

### Perbandingan kadar estrogen dalam serum

Estrogen hanya sedikit sekali diproduksi oleh testis antara 5-10%. Terjadinya BPH pada usia lanjut dipengaruhi oleh kelenjar adrenal, karena pada usia lanjut, fungsi dari gonad akan menurun sehingga produksi testosteron akan menurun pula. Untuk menjaga homeostasis, maka kelenjar tersebut akan memproduksi androstenedion yang akan dikonversi menjadi estron (E1) dan 17- $\beta$  estradiol (E2) melalui reaksi aromatase.

Pengujian hipotesis penelitian yang menyatakan bila kadar estrogen dalam serum pada kelompok BPH di atas 50 tahun lebih tinggi dibandingkan pada kelompok non BPH di atas 50 tahun, didapatkan rerata pada kelompok BPH di atas 50 tahun adalah  $140,09 \pm 143,6493$ ; dibandingkan dengan rerata pada kelompok non BPH di atas 50 tahun yaitu  $63,69 \pm 18,7574$  (Tabel 3). Namun perbedaan yang didapatkan tersebut tidak bermakna, oleh karena  $p=0,129$  ( $p>0,05$ ) (Tabel 5).

Pengujian hipotesis penelitian yang menyatakan bila kadar estrogen dalam serum pada kelompok non BPH di atas 50 tahun lebih tinggi dibandingkan pada kelompok berusia muda, didapatkan rerata pada kelompok non BPH di atas 50 tahun ialah  $63,69 \pm 18,7574$ ; dibandingkan dengan rerata pada kelompok berusia muda yaitu  $57,17 \pm 10,2748$  (Tabel 6). Namun perbedaan yang didapatkan tersebut tidak bermakna, oleh karena  $p=0,348$  ( $p>0,05$ ) (Tabel 8).

Proliferasi dari kelenjar prostat tidak hanya dipengaruhi oleh hormon estradiol semata, tetapi berbagai macam faktor dapat berperan terhadap timbulnya BPH. Faktor tersebut antara lain adalah neurotransmitter seperti serotonin, calcitonin, bombesin, somatostatin, dimana neurotransmitter tersebut akan memacu *nerve growth factor* (NGF), sehingga akan terjadi proliferasi dari kelenjar prostat. Faktor imunologis seperti infiltrasi limfosit dan makrofag pada inflamasi yang terjadi pada prostat akan berpengaruh pada timbulnya BPH. Faktor diet dan genetik.<sup>7</sup>

Kadar estradiol dalam serum akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia seseorang. Estradiol akan menyebabkan penambahan androgen reseptor pada prostat, dan mempunyai efek sinergis dengan dehidrotestosteron.<sup>8,9</sup>

Peningkatan rasio estradiol dibandingkan testosteron dalam serum akan terjadi sesuai dengan bertambahnya usia, dan berpengaruh dalam perkembangan BPH.<sup>10</sup> Konversi androstenedion menjadi estron (E1) dan 17- $\beta$  estradiol (E2) oleh enzim aromatase dipercaya sebagai salah satu penyebab terjadinya BPH. Oleh karena itu, penghambatan enzim aromatase tersebut diduga dapat digunakan sebagai terapi BPH. Preparat yang digunakan

untuk menghambat enzim aromatase adalah ekstrak PY 102 (*Pygeum africanum*) dan UR 102 (*Urtica dioica*).<sup>11</sup> Estrogen mempunyai peran dalam menghambat degradasi dari dehidrotestosteron dan juga meningkatkan aktivitas dari enzim 5- $\alpha$  reduktase yang menginduksi terjadinya BPH.<sup>12</sup> Apabila terjadi peningkatan dari rasio kadar estradiol dibanding kadar testosteron total dalam plasma ( $>0,003758$ ), memungkinkan untuk terjadinya BPH.<sup>13</sup> Dikatakan pula oleh Partin *et al*, bahwa didapatkan peningkatan kadar estrogen di sirkulasi perifer pada penderita dengan BPH.<sup>14</sup>

Percobaan pada tikus putih yang dituakan (menggunakan finasteride) dan pemberian estrogen dapat meningkatkan proliferasi pada sel prostat.<sup>6</sup> Selain itu estrogen juga mempunyai kemampuan untuk menekan TGF  $\beta$ -1. Karena estrogen menekan ekspresi dari TGF  $\beta$ -1 yang memicu apoptosis sel prostat dan menghambat *growth factor*, sedangkan estrogen juga memicu terjadinya proliferasi sel epitel dan stroma prostat, maka prostat akan membesar dan terjadilah BPH.<sup>3</sup>

### Perbandingan kadar TGF $\beta$ -1 dalam plasma

Beberapa *growth factor* diketahui berhubungan erat dengan proses pembesaran kelenjar prostat. *Growth factor* tersebut dapat bertindak sebagai efektor positif atau negatif pada proses di tingkat seluler termasuk proliferasi, diferensiasi, maupun kematian sel. Beberapa *growth factor* seperti EGF, KGF, IGF, FGF, dan TGF- $\alpha$  mempunyai fungsi untuk terjadinya proliferasi sel epitel, sedangkan TGF- $\beta$  berfungsi menghambat proliferasi sel epitel prostat.<sup>7,14,15</sup>

Kadar TGF  $\beta$ -1 dalam plasma pada kelompok BPH di atas 50 tahun lebih rendah dibandingkan pada kelompok non BPH di atas 50 tahun, didapatkan rerata pada kelompok BPH di atas 50 tahun adalah  $10,47 \pm 4,5066$ ; dibandingkan dengan rerata pada kelompok non BPH di atas 50 tahun yaitu  $25,8 \pm 16,1103$ , sehingga pada pengujian ini didapatkan perbedaan bermakna, oleh karena  $p=0,015$  ( $p<0,05$ ).

Kadar TGF  $\beta$ -1 dalam plasma pada kelompok non BPH di atas 50 tahun lebih tinggi dibandingkan pada kelompok berusia muda, didapatkan rerata pada kelompok non BPH di atas 50 tahun ialah  $25,80 \pm 16,1103$ ; dibandingkan dengan rerata pada kelompok berusia muda yaitu  $31,04 \pm 17,5763$ . Namun perbedaan yang didapatkan tersebut tidak bermakna, oleh karena  $p=0,496$  ( $p>0,05$ ). TGF  $\beta$ -1 mempunyai peranan penting dalam regulasi siklus sel dan berhentinya siklus sel pada fase G1, sehingga dapat menghambat pertumbuhan berbagai macam epitel, termasuk epitel dan stroma kelenjar prostat.<sup>16</sup>

Keseimbangan yang kompleks antara kematian sel yang terprogram dan proliferasi sel meregulasi pertumbuhan sel prostat yang normal. Perubahan mekanisme molekuler yang meregulasi kedua proses ini melandasi terjadinya BPH atau bahkan karsinoma prostat.<sup>17</sup> Disebutkan bahwa TGF  $\beta$ -1 berfungsi sebagai pemicu apoptosis atau efektor negatif pada penderita BPH. Finasteride dapat meningkatkan peran TGF  $\beta$ -1, sehingga proses apoptosis dari sel kelenjar prostat dapat ditingkatkan pula.<sup>18,19</sup>

TGF  $\beta$ -1 dapat berlaku sebagai antibodi yang akan memblokir ekspresi *smooth muscle alpha actin* (SMA) oleh estradiol, sehingga kemampuan untuk terjadinya proliferasi dari kelenjar prostat akan dihambat pula.<sup>20</sup> Tomlison *et al*, menyebutkan bahwa TGF  $\beta$ -1 berperan dalam proses inhibisi dari proliferasi kelenjar prostat dan menginduksi kematian sel epitel maupun stroma dari prostat. Kadar TGF  $\beta$ -1 yang rendah akan menyebabkan proliferasi dari sel prostat sehingga terjadilah BPH.<sup>21</sup> Chatelain juga menyebutkan bahwa pada konsentrasi rendah TGF  $\beta$ -1 akan memicu proliferasi dan pada konsentrasi yang tinggi akan menghambat proliferasi sel stroma.<sup>7</sup> Percobaan tikus putih dengan memberikan estrogen, akan menyebabkan penurunan ekspresi dari TGF  $\beta$ -1, sehingga akan menimbulkan proliferasi dari sel prostat.<sup>6</sup> Hal tersebut sesuai dengan yang disebutkan oleh Matsuda, 2001, bahwa estrogen berperan dalam menekan ekspresi dari TGF  $\beta$ -1.<sup>3</sup>

## SIMPULAN

Kadar estrogen dalam serum pada kelompok BPH di atas 50 tahun lebih tinggi yaitu  $140,09 \pm 143,6493$  dibandingkan dengan kadar estrogen pada kelompok non BPH di atas 50 tahun yaitu sebesar  $63,69 \pm 18,7574$ , namun perbedaan tersebut tidak bermakna dengan  $p=0,129$ . Kadar *transforming growth factor*  $\beta$ -1 dalam plasma pada kelompok BPH di atas 50 tahun lebih rendah yaitu  $10,47 \pm 4,5066$  dibandingkan dengan kadar *transforming growth factor*  $\beta$ -1 pada kelompok non BPH di atas 50 tahun yaitu sebesar  $25,8 \pm 16,1103$  dan perbedaan tersebut bermakna dengan  $p=0,015$ .

Kadar estrogen dalam serum pada kelompok non BPH di atas 50 tahun lebih tinggi yaitu  $63,69 \pm 18,7574$  dibandingkan dengan kelompok berusia muda dengan rerata sebesar  $57,17 \pm 10,2748$ , namun perbedaan tersebut tidak bermakna dengan  $p=0,348$  ( $p > 0,05$ ). Kadar *transforming growth factor*  $\beta$ -1 dalam plasma pada kelompok BPH di atas 50 tahun lebih rendah dengan nilai rerata  $10,47 \pm 4,5066$  dibandingkan dengan kadar *transforming growth factor*  $\beta$ -1 pada kelompok berusia muda dengan nilai rerata  $31,04 \pm 17,5763$ , dan

kadar *transforming growth factor*  $\beta$ -1 menurun seiring bertambahnya usia.

Laki-laki usia tua harus lebih dini melakukan pemeriksaan prostatnya, karena di atas usia 50 tahun cenderung didapatkan pembesaran kelenjar prostat. Pemeriksaan kadar *transforming growth factor*  $\beta$ -1 dapat memprediksi risiko pembesaran kelenjar prostat.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Mc Connel JD, Roehrborn CG. Etiology, pathophysiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein A eds. Campbell's urology 8<sup>th</sup> ed. WB Saunders. Philadelphia. 2002;1297-330.
2. Kirby RS, Christmas TJ. Benign prostatic hyperplasia 2<sup>nd</sup> ed. Mosby. 1997:15-20.
3. Matsuda T, Yamamoto T, Muraguchi A, Saaticioglu F. Cross talk between transforming growth factor-beta and estrogen receptor signaling through smas-3. Department of Immunology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan. J Biol Chem. Nov 16, 2001;276(46):42908-14.
4. Story MT, Hopp KA, Meir DA. Regulation of basic fibroblast growth factor expression by transforming growth factor in cultured human prostat stromal cells. Prostat. Apr 1996;28(4):219-26.
5. Griffiths, Denis, Turkes. Oestrogens, phyto-oestrogens, and the pathogenesis of prostatic disease. 2002:67-158.
6. Soetojo. Pengaruh pemberian kombinasi 5-alfa reduktase inhibitor dan estrogen pada proliferasi jaringan prostat. Program Pascasarjana Universitas Airlangga. Surabaya. 2004:91-101.
7. Chatelain C, Denis L, Khoury S, Mc Connell J. Regulation of prostate growth in benign prostatic hyperplasia. 5<sup>th</sup> ed. 2001:81-99.
8. Lee M. Treatment of benign prostatic hyperplasia. In: Pharmacotherapy a pathophysiologic approach, 5<sup>th</sup> ed, 2002:1533-42.
9. Winter ML, Liehr JG. Possible mechanism of induction benign prostatic hyperplasia by estradiol and dihydrotestosterone in dogs. Toxicology and applied pharmacology. Feb 1996;136(2):211-19.
10. Banerjee PP, Banerjee S, Brown TR. Increased androgen receptor expression correlates with development of age-dependent, lobe specific spontaneous hyperplasia of the brown norway rat prostate. Endocrinology. 2001;142(9):4066-75.
11. Hartmann RW, Mark M, Soldati F. Extracts of pygium and nettle root inhibit key enzymes associated with BPH. Phytomedicine. Oct 1996;3(2):121-8.
12. Guilliams TG. BPH: The natural approach. The Standard. April 1998;1(1):1-4.
13. Sugandi S. Hubungan antara ratio kadar estradiol atau testosteron dalam plasma dengan volume prostat pada

- pria dewasa dalam kaitannya dengan usaha untuk menentukan hiperplasia prostat benigna. 1996.
14. Partin AW, Rodriguez R. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostat and seminal vesicles. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein A eds. Campbell's urology 8<sup>th</sup> ed. WB Saunders. Philadelphia. 2002:1237-84.
  15. Embertom M, Mundy AR. The prostate and benign prostatic hyperplasia. In: Mundy AR, Fitzpatrick JM, Neal DE, George NJR eds. The Scientific Basis of Urology. Isis Medical Media Ltd. Oxford. 1999:257-73.
  16. Lee C, Sintich SM, Mathews EP, Shah AH, Kundu SD, Perry KT, *et al.* Transforming growth factor-beta in benign and malignant prostat. Prostat. Jun 1, 1999;39(4):285-90.
  17. Crescioli C, Maggi M, Vannelli GB. Effect of a vitamin D<sub>3</sub> analogue on keratinocyte growth factor-induced cell proliferation. In: Benign prostate hyperplasia. J of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000;85(7): 2576-83.
  18. Saez C, Gonzales-Baena AC, Japon MA, Giraldez J, Segura DI, Miranda G, *et al.* Regressive changes in finasteride-treated human hyperplastic prostates correlate with an upregulation of TGF- $\beta$  receptor expression. Propecia. 2002.
  19. Lucia MS, Sporn MB, Roberts AB, Stewart LV, Danielpour D. The role of transforming growth factor  $\beta$ -1,  $\beta$ -2,  $\beta$ -3 in androgen responsive growth of NRP-152 rat prostatic epithelial cells. Propecia. 2003.
  20. Hong JH, Song C, Shin Y, Kim H, Cho SP, Kim WJ, *et al.* Estrogen induction of smooth muscle differentiation of human prostatic stromal cells is mediated by transforming growth factor  $\beta$ . J Urol. May 2004;171(5):1965-9.
  21. Tomlison DC, Freestone SH, Grace OC, Thomson AA. Differential effects of transforming growth factor  $\beta$ -1 on cellular proliferation in the developing prostate. Endocrinology. Jun 2004;145(9):4292-300.