

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Benign prostatic hyperplasia (BPH) atau pembesaran prostat jinak adalah kondisi klinis yang disebabkan adanya pembesaran suatu kelenjar karena pertumbuhan sel stroma dan sel epitel kelenjar prostat yang berlebihan. Faktor risiko terjadinya BPH antara lain laki-laki, usia, faktor hormonal, kurangnya aktivitas fisik, genetik, obesitas, sindrom metabolik, inflamasi kronik pada prostat, dan penyakit jantung (Ikatan Urologi Indonesia, 2017). BPH merupakan penyakit yang sering terjadi pada pria dewasa di Amerika (Lee and Sharifi, 2015).

Menurut *Global Cancer Observatory* (2018), sekitar 1.276.106 kasus baru BPH dilaporkan di seluruh dunia pada tahun 2018 dengan prevalensi lebih tinggi di negara maju. Penyakit ini biasanya terjadi sekitar 70% pada pria berusia di atas 60 tahun dan akan meningkat hingga 90% pada pria berusia di atas 80 tahun. Prevalensi pasti BPH di Indonesia belum pernah diteliti, tetapi sebagai gambaran dapat dilihat prevalensi di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) dari tahun 1994-2013 ditemukan 3.804 kasus dengan usia rata-rata 66,61 tahun, sedangkan data yang diperoleh dari RS Hasan Sadikin dari tahun 2012 hingga 2016 terdapat 718 kasus dengan usia rata-rata 67,9 tahun (Ikatan Urologi Indonesia, 2017).

Penyakit BPH adalah penyebab umum terjadinya *bladder outlet obstruction* (BOO) pada pria dewasa dengan tingkat prevalensi yang meningkat seiring bertambahnya usia. Meskipun kondisi klinis ini jarang mengancam jiwa, BPH memberikan keluhan yang dapat mempengaruhi kualitas hidup dengan mengganggu aktivitas normal sehari-hari (Foster *et al.*,

2019). Keluhan dari pembesaran prostat jinak seringkali adalah terjadinya gejala saluran kemih bagian bawah atau *lower urinary tract symptoms* (LUTS) yang terdiri atas gejala obstruksi (*voiding symptoms*), gejala iritasi (*storage symptoms*) dan gejala paska berkemih. Gejala obstruksi juga dikenal sebagai prostatisme atau obstruksi kandung kemih, terjadi ketika faktor dinamis dan/atau statis mengurangi pengosongan kandung kemih seperti aliran urin lemah atau tersendat-sendat dan merasa tidak tuntas setelah berkemih. Gejala iritasi terjadi akibat obstruksi leher kandung kemih yang berlangsung lama. Reseptor kolinergik otot detrusor menjadi sangat sensitif terhadap sejumlah kecil urin di kandung kemih. Kontraksi kandung kemih yang tidak disengaja dipicu dan menyebabkan frekuensi berkemih meningkat, urgensi, nokturia. Gejala setelah berkemih seperti urin menetes (*dribbling*), hingga gejala yang paling berat adalah retensi urin (Lee and Sharifi, 2015). Kondisi LUTS disebabkan oleh peningkatan kontraksi otot polos prostat akibat hiperaktivitas simpatik alfa 1-adrenoseptor (Manohar *et al.*, 2017).

Tujuan terapi pada pasien BPH adalah menghilangkan tanda dan gejala, ataupun mencegah progresifitas penyakit agar mengurangi risiko berkembangnya komplikasi sehingga meningkatkan kualitas hidup penderita BPH (Lee and Sharifi, 2015). Terapi yang diberikan pada pasien tergantung pada derajat keluhan, keadaan pasien, serta ketersediaan fasilitas setempat dengan pilihan terapi konservatif, medikamentosa dan pembedahan. Terapi konservatif pada pasien BPH yaitu pemantauan ketat di mana pasien tidak mendapatkan pengobatan apapun tetapi perkembangan penyakit tetap dipantau oleh dokter. Pilihan tanpa pengobatan ini untuk pasien BPH yang memiliki skor IPSS kurang dari 7 yaitu keluhan ringan yang tidak mengganggu aktivitas sehari-hari. Terapi medikamentosa diberikan pada pasien dengan skor IPSS >7 dengan pilihan jenis obat seperti $\alpha 1$ -blocker, 5 α -

reductase inhibitor, antagonis reseptor muskarinik, *phosphodiesterase 5 inhibitor*, terapi kombinasi (*α1-blocker* dan *5α-reductase inhibitor*, *α1-blocker* dan antagonis reseptor muskarinik) dan fitofarmaka. Terapi pembedahan dilakukan pada pasien BPH yang sudah mengalami komplikasi (Ikatan Urologi Indonesia, 2017).

Parameter subjektif yang digunakan untuk menentukan tingkat keparahan BPH dapat dinilai menggunakan kuesioner IPSS dan QoL. *International Prostate Symptom Score* (IPSS) merupakan sebuah panduan berupa kuesioner yang dikembangkan oleh *American Urological Association* (AUA) dan distandarisasi oleh WHO untuk mendiagnosis, menilai serta mengevaluasi hasil perawatan medis pada pasien BPH. Kuesioner ini terdiri dari 7 pertanyaan yang mencakup semua hal terkait gejala BPH, termasuk gejala iritasi (4 pertanyaan tentang pengosongan tidak lengkap, intermiten, aliran lemah dan mengejan) dan gejala obstruksi (3 pertanyaan tentang frekuensi, urgensi dan nokturia), masing-masing dengan nilai 0 sampai 5 dengan skor maksimal 35. Kuesioner IPSS dibagikan kepada pasien dan pasien harus menyelesaikan setiap pertanyaan sendiri. Tingkat keparahan keluhan pasien BPH dapat diklasifikasikan dari skor yang diperoleh, yaitu: skor 0-7: ringan, skor 8-19: sedang dan skor 20-35: berat (Mochtar *et al.*, 2015). Indeks kualitas hidup *quality of life* (QoL) merupakan komponen penilaian yang juga penting untuk menilai efek keseluruhan klinis dari pasien BPH dimana selain 7 pertanyaan di atas, dalam daftar pertanyaan IPSS terdapat satu pertanyaan terkait QoL yang juga memuat 7 kemungkinan jawaban. Efektivitas obat yang baik ditunjukkan dengan penurunan skor pada IPSS dan QoL, semakin kecil skor yang diperoleh menandakan bahwa terjadi perbaikan gejala (IUAL, 2017).

Uroflowmetri merupakan pemeriksaan objektif yang paling sering digunakan untuk mendiagnosis dan *follow-up* pasien dengan gejala saluran

kemih bagian bawah/LUTS. Uroflowmetri adalah pencatatan tentang pancaran urin selama proses berkemih secara elektronik, hasil uroflowmetri yang menunjukkan aliran urin yang rendah dan tidak lancar dapat menjadi indikasi adanya masalah pada kandung kemih dan prostat. Pemeriksaan ini ditujukan untuk mendeteksi gejala obstruksi saluran kemih bagian bawah dan diperlukan untuk mengevaluasi gejala obstruksi infravesika, baik sebelum maupun setelah terapi. Dari uroflowmetri dapat diperoleh informasi mengenai laju pancaran maksimum (Qmax) dan PVR. Laju pancaran urin maksimum yang rendah (<10-12 mL/s) menyiratkan kegagalan pengosongan kandung kemih karena obstruksi atau gangguan fungsional otot detrusor prostat. Pasien dengan laju aliran urin yang rendah memiliki risiko retensi urin akut empat kali lipat lebih besar daripada pasien dengan laju aliran urin yang lebih tinggi (Lee and Sharifi, 2015). Residu urine atau *post voiding residual urine* (PVR) adalah sisa urin di kandung kemih setelah berkemih. Pemeriksaan PVR paska berkemih dilakukan secara ultranografi transabdominal atau menggunakan kateter. Volume PVR yang banyak (>25 ml) menyiratkan kegagalan pengosongan kandung kemih dan apabila volume residu urin >100 ml pada pemeriksaan awal berkaitan dengan risiko perburukan gejala BPH (Ikatan Urologi Indonesia, 2017).

Terapi indikasi yang paling umum adalah untuk meredakan gejala saluran kemih bagian bawah (LUTS) yang disebabkan oleh obstruksi prostat jinak (Lerner *et al.*, 2021). Berdasarkan *guideline* terbaru dari *European Association of Urology* serta Ikatan Ahli Urologi Indonesia, obat yang menjadi lini pertama dalam tata laksana BPH adalah α 1-blocker, karena kerjanya yang cepat serta efikasinya yang cukup baik. Mekanisme kerja α 1-blocker yaitu dengan menghambat kontraksi otot polos prostat sehingga mengurangi resistensi tonus leher kandung kemih dan uretra serta memperbaiki aliran urin dan gejala-gejala lain yang menyertai obstruksi

prostat (Farmakologi dan Terapi, 2008). Golongan obat ini dapat mengurangi gejala iritasi dan obstruksi serta dapat memperbaiki skor gejala berkemih hingga 30-45% atau menurunkan skor IPSS dan Qmax hingga 15-30%. Beberapa obat golongan $\alpha 1$ -blocker yang memberikan dukungan klinis dalam pengobatan BPH antara lain terazosin, doksazosin, alfuzosin, dan tamsulosin yang diberikan sekali sehari 1 serta silodosin dengan dosis 2 kali sehari (Ikatan Urologi Indonesia, 2017).

Silodosin merupakan salah satu golongan obat $\alpha 1$ -blocker baru, penghambat reseptor alfa- 1_A yang sangat selektif digunakan untuk pengobatan simtomatik gejala saluran kemih bagian bawah, terutama pada pasien pria yang mengalami BPH dengan sedikit atau tanpa efek samping kardiovaskular (Koch, 2015). Secara khusus, silodosin lebih efektif daripada tamsulosin dalam mengurangi nokturia, pengosongan kandung kemih, dan frekuensinya. Silodosin adalah obat dengan afinitas 50 kali lipat lebih besar terhadap alfa 1_A -adrenoseptor daripada alfa 1_B -adrenoreseptor dan alfa 1_D -adrenoseptor, dengan selektivitas organ yang lebih tinggi untuk prostat daripada untuk vaskularisasi (Cho *et al.*, 2018). Penelitian yang dilakukan Francesco montorsi membuktikan bahwa pengobatan dengan silodosin dapat mengurangi gejala sedang dan berat dibandingkan dengan plasebo yang ditunjukkan dengan penurunan skor IPSS (Montorsi, 2010). Dosis penggunaan silodosin yang direkomendasikan oleh buku panduan penatalaksanaan klinis pembesaran prostat jinak adalah 4 mg 2 kali sehari. Berdasarkan Dipiro (2015), juga merekomendasikan dosis penggunaan silodosin yaitu 8 mg setiap hari secara oral tanpa dilakukan titrasi dosis.

Efek samping silodosin yang sering muncul pada penggunaan silodosin adalah ejakulasi retrograd. Dalam studi Jepang dan Amerika Serikat efek samping silodosin yang muncul pada penggunaan silodosin adalah kelelahan, asthenia, ejakulasi retrograd, flu dan hidung tersumbat (Lee and

Sharifi, 2015). Beberapa hasil uji klinis yang dipublikasikan juga menunjukkan bahwa efek samping yang biasa timbul yaitu ejakulasi retrograd (22,3%), infeksi saluran pernapasan atas (18,9%), haus (10,3%), inkontinensia urin (6,3%), pusing (3,2%) dan hipotensi ortostatik (2,6%) akan tetapi tidak menunjukkan efek serius yang mengharuskan penghentian penggunaan silodosin (Rossi and Roumeguère, 2010). Meskipun secara klinis, pasien yang diobati dengan silodosin paling banyak mengalami ejakulasi retrograd namun dengan regimen ini pasien juga mengalami peningkatan yang lebih besar pada perbaikan gejala LUTS (Koch, 2015).

Manohar *et al.* (2017) melakukan penelitian untuk membandingkan profil efikasi dan keamanan tamsulosin, alfuzosin dan silodosin. Hasil penelitian ini menunjukkan perbaikan yang signifikan lebih besar dalam gejala total IPSS dan skor QoL pada kelompok perlakuan silodosin namun tidak signifikan pada peningkatan Qmax dan penurunan PVR. Efek samping yang sering dilaporkan pada kelompok silodosin adalah ejakulasi abnormal, insomnia dan sinkop. Yoshida *et al.* (2017) juga meneliti efektivitas dan keamanan silodosin versus tadalafil untuk mengobati gejala saluran kemih bagian bawah yang terkait dengan hiperplasia prostat jinak (LUTS/BPH). Hasil dari kedua penelitian tersebut menyatakan penggunaan silodosin menunjukkan perbaikan yang signifikan lebih besar dalam gejala total IPSS, indeks kualitas hidup IPSS, skor total OABSS dan Qmax dibandingkan dengan tadalafil, tamsulosin, alfuzosin serta dapat meningkatkan kualitas hidup pasien namun penurunan PVR tidak signifikan. Efek samping yang paling sering muncul adalah ejakulasi retrograd, hidung tersumbat dan hipotensi ortostatik yang terjadi pada kelompok silodosin. Penelitian Masciovecchio *et al.* (2017) melakukan penelitian untuk mengevaluasi efektivitas silodosin pada pasien dengan LUTS terkait dengan BPH yang tidak menanggapi tamsulosin. Hasil penelitian menunjukkan perbaikan skor

IPSS dan QoL yang signifikan sedangkan parameter Qmax dan PVR tidak berbeda signifikan dengan kondisi awal pasien sebelum terapi. Efek samping yang sering diamati pada penelitian ini adalah ejakulasi abnormal. Data hasil penelitian dari ketiga jurnal di atas menyatakan bahwa efektivitas penggunaan silodosin pada pasien BPH/LUTS signifikan dalam perbaikan skor IPSS dan QoL sedangkan pada parameter peningkatan Qmax dan penurunan PVR data hasil penelitian masih bervariasi.

Berdasarkan pustaka yang diperoleh dari *American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH) dan pedoman penatalaksanaan pembesaran prostat jinak di Indonesia, silodosin dapat menjadi pilihan terapi BPH karena memiliki keunggulan selektivitas yang tinggi pada alfa 1A-adrenoreseptor dibandingkan dengan obat *α-blocker* lainnya. Di Indonesia obat silodosin baru memiliki izin edar BPOM pada tahun 2020 dan dapat diamati bahwa penggunaan silodosin di Indonesia sendiri belum banyak diketahui oleh masyarakat. Selain itu, data terkait efektivitas silodosin pada parameter Qmax dan PVR masih bervariasi sehingga perlu dilakukan kajian pustaka untuk membantu tenaga kesehatan dan masyarakat mendapatkan informasi yang terpercaya mengenai efektivitas dan keamanan silodosin dalam mengobati LUTS/BPH melalui kajian pustaka ini. Informasi yang diperoleh terkait hasil terapi maupun angka kesembuhan pasien dalam upaya pengobatan diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan dan saran penunjang bagi tenaga kesehatan dalam penatalaksanaan terapi LUTS/BPH.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana efektivitas penggunaan silodosin dengan melihat penurunan skor IPSS, skor QoL, PVR dan peningkatan Qmax pada pasien BPH derajat sedang-berat?

2. Bagaimana keamanan penggunaan silodosin dengan melihat parameter profil keamanan ejakulasi retrograd, *dizziness* dan hipotensi ortostatik pada pasien BPH derajat sedang-berat?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengkaji efektivitas penggunaan silodosin pada pasien BPH sedang-berat dari parameter penurunan skor IPSS, skor QoL, PVR dan peningkatan Qmax.
2. Mengkaji profil keamanan penggunaan silodosin pada pasien BPH sedang-berat melalui parameter profil keamanan ejakulasi retrograd, *dizziness* dan hipotensi ortostatik.

1.4 Manfaat Kaji Ulang Pustaka

1. Bagi Rumah sakit
Hasil kajian ini diharapkan dapat memberikan gambaran efektivitas dan keamanan penggunaan silodosin pada pasien BPH sehingga dapat menjadi bahan pertimbangan, masukan dan evaluasi untuk tenaga kesehatan dalam memberikan pelayanan kesehatan.
2. Bagi Fakultas
Dapat digunakan sebagai bahan pustaka, dijadikan referensi dan sumber informasi yang dapat dikembangkan menjadi penelitian lanjutan.
3. Bagi Peneliti
Dapat menambah ilmu pengetahuan dan dapat mengembangkan wawasan lebih dengan melakukan kajian pustaka terkait efektivitas dan efek samping silodosin pada pasien BPH.