

Early Assessment on The Role of Tadalafil in The Management of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia

^{1,2}Anugrah D Santoso, ^{1,2,3}Fikri Rizaldi, ^{1,2,3}Lukman Hakim

¹Department of Urology, Faculty of Medicine, Airlangga University, Surabaya, Indonesia

²Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya Indonesia

³Airlangga University Hospital, Surabaya, Indonesia

Background: To date, tadalafil has been widely licensed for the management of male lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH) with or without erectile dysfunction (ED). However, in Indonesia, tadalafil has only been approved by the National Agency of Drugs and Foods Control for the treatment of ED, and not for LUTS yet. The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy profile of tadalafil as BPH – LUTS therapy and find an appropriate dose with the most positive risk – benefit profile for Indonesian population.

Material & Methods: 16 men with BPH - LUTS were randomly assigned to tadalafil 2.5 and 5 mg for 4 weeks. Translated and validated International Prostate Symptom Score (IPSS), maximum urinary flow rate (Qmax), post-void residual urine volume (PVR) and International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5) were assessed before and after medication. Statistical analysis was used for intra- and inter-group comparison.

Results: Tadalafil 2.5 and 5 mg significantly improved the IPSS and IIEF-5 score, comparing from baseline parameters. The IPSS least square mean changes from baseline to endpoint for tadalafil 2.5 and 5 mg were -4.88 and -7.88, while the IIEF-5 least square mean changes were 3.50 and 4.00, respectively. No significant differences were observed between groups ($p = 0.083$ for IPSS and $p = 0,798$ for IIEF-5). Compare to baseline parameters, changes in Qmax and PVR were small and not statistically significant, either using tadalafil 2.5 or 5 mg. Adverse events were mild and only observed in the tadalafil 5 mg group.

Conclusion: Based on IPSS measurement, both tadalafil 2.5 mg or 5 mg once daily may be considered as the choice of treatment in managing patients with BPH – LUTS. However, further study with a longer time point of assessment should be conducted to evaluate the effect of tadalafil in Qmax improvement.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, erectile function, tadalafil, PDE-5 inhibitor

Penilaian Awal Peran Tadalafil Dalam Manajemen *Lower Urinary Tract Symptoms* Akibat *Benign Prostatic Hyperplasia*

^{1,2}Anugrah D Santoso, ^{1,2,3}Fikri Rizaldi, ^{1,2,3}Lukman Hakim

¹Department of Urology, Faculty of Medicine, Airlangga University, Surabaya, Indonesia

²Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya Indonesia

³Airlangga University Hospital, Surabaya, Indonesia

Latar Belakang: Hingga saat ini, tadalafil telah banyak digunakan untuk manajemen *lower urinary tract symptoms* (LUTS) akibat *benign prostatic hyperplasia* (BPH) dengan atau tanpa disfungsi ereksi (DE). Namun, di Indonesia, tadalafil disetujui oleh Badan Pengelola Obat dan Makanan hanya untuk indikasi disfungsi ereksi saja, dan bukan untuk pengobatan LUTS. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi profil keamanan dan efektifitas tadalafil sebagai terapi LUTS akibat BPH serta menemukan dosis yang tepat dengan risiko – manfaat paling baik bagi masyarakat Indonesia.

Materi & Metode: 16 pria dengan BPH - LUTS secara acak diberikan tadalafil 2,5 dan 5 mg selama 4 minggu. Penilaian dilakukan sebelum dan setelah pengobatan menggunakan *International Prostate Symptom Score* (IPSS) yang telah divalidasi dan diterjemahkan, laju aliran kemih maksimum (Qmax), *post-void residual urine* (PVR) dan penilaian fungsi ereksi *International Index of Erectile Function-5* (IIEF-5) yang telah divalidasi dan diterjemahkan. Analisis statistik digunakan untuk perbandingan intra dan antar kelompok.

Hasil: Tadalafil 2,5 dan 5 mg secara signifikan meningkatkan skor IPSS dan IIEF-5, dibandingkan dengan parameter awal. Perubahan rata-rata IPSS dari awal sampai akhir untuk tadalafil 2,5 dan 5 mg adalah -4,88 dan -7,88, sedangkan perubahan rata-rata IIEF-5 yaitu 3,50 dan 4,00. Tidak ada perbedaan signifikan yang diamati antara kelompok-kelompok tersebut ($p = 0,083$ untuk IPSS dan $p = 0,798$ untuk IIEF-5). Dibandingkan dengan parameter awal, perubahan Qmax dan PVR cukup kecil dan tidak signifikan secara statistik, baik menggunakan tadalafil 2,5 atau 5 mg. Efek samping yang terjadi bersifat ringan dan hanya ditemukan pada kelompok tadalafil 5 mg.

Kesimpulan: Berdasarkan pengukuran IPSS, baik tadalafil 2,5 mg atau 5 mg sekali sehari dapat dipertimbangkan sebagai pilihan pengobatan dalam mengelola pasien dengan BPH - LUTS. Namun, studi lebih lanjut dengan waktu yang lebih lama harus dilakukan untuk mengevaluasi efek dari tadalafil dalam perbaikan Qmax.

Kata kunci: *Benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, erectile function, tadalafil, PDE-5 inhibitor*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Benign prostatic hyperplasia (BPH) adalah pembesaran prostat non – maligna yang seringkali ditemukan pada pria usia lanjut. Fenomena pembesaran prostat tersebut memang tidak dapat dilepaskan dari penambahan usia. Hal ini dibuktikan dari adanya bukti otopsi yang menunjukkan bahwa BPH ditemukan pada 10% pria usia sekitar 30 tahun, 20% pria usia sekitar 40 tahun, 50 – 60% pria usia sekitar 60 tahun dan bahkan prevalensinya dapat mencapai 80% hingga 90% pada pria dengan usia 70 – 80 tahun. (1)

BPH seringkali dikaitkan dengan gangguan saluran kencing yang dapat menurunkan kualitas hidup seseorang. Padahal, terminologi BPH sendiri sebenarnya merupakan istilah histopatologi yang didasarkan adanya hiperplasia dari sel stroma dan sel epitel kelenjar prostat. Tidak seluruh BPH akan berkembang menjadi *benign prostatic enlargement* (BPE) dan tidak semua BPE akan memberikan gangguan saluran kemih. BPE biasanya merupakan diagnosis presumtif berdasarkan ukuran dari kelenjar prostat. Apabila BPE tersebut memberikan keluhan klinis dan memberikan gambaran obstruktif pada *pressure flow studies* atau adanya gambaran yang mencurigakan obstruksi pada tes pancaran kencing dengan disertai pembesaran ukuran prostat, maka kondisi tersebut dapat disebut sebagai *benign prostatic obstruction* (BPO). (1–3)

Keluhan yang disampaikan oleh pasien BPH seringkali berupa kumpulan gejala yang disebut sebagai *lower urinary tract symptoms* (LUTS). Namun, selain akibat pembesaran prostat, LUTS juga dapat disebabkan oleh banyak hal seperti adanya obstruksi dari bladder outlet (striktur uretra, bladder neck stenosis), kondisi pada buli (karsinoma, inflamasi, batu) dan lain sebagainya. Secara garis besar, LUTS dapat dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu: gejala penyimpanan/ iritasi (*storage symptoms*), gejala berkemih/ obstruksi (*voiding symptoms*) dan gejala paska berkemih (*post micturition symptoms*). (1,4,5)

International Prostate Symptoms Score (IPSS), yang pada mulanya berasal dari *American Urological Association* (AUA) 7 Score, merupakan instrumen yang valid dan dapat dipercaya untuk menilai tingkat keparahan gejala BPH. IPSS adalah kuesioner singkat yang dapat diisi sendiri oleh pasien serta terdiri atas 7 pertanyaan gejala yang berupa 3 pertanyaan mengenai *storage symptoms* dan 4 pertanyaan mengenai *voiding symptoms* serta 1 pertanyaan tambahan tentang kualitas hidup. Berdasarkan total nilai dari seluruh pertanyaan, tingkat keparahan gejala dapat dibagi menjadi 3 yaitu, ringan apabila pasien mempunyai IPSS ≤ 7 , sedang apabila pasien mempunyai nilai IPSS 8 – 19 dan berat apabila nilai IPSS mencapai 20 – 35. Dengan adanya pembagian tersebut, opsi terapi dapat ditawarkan kepada pasien sesuai dengan tingkat keparahan dan kualitas hidupnya. (3,6)

Secara garis besar, manajemen BPH dapat dibagi menjadi perawatan konservatif, pengobatan dengan medikamentosa dan terapi pembedahan. Perawatan konservatif terutama diberikan pada pasien dengan LUTS ringan yang relatif tidak

terganggu dengan gejala BPH. Sebaliknya, pengobatan medikamentosa dan terapi pembedahan mulai diberikan pada mereka dengan LUTS sedang hingga berat. Pemilihan terapi sangat bergantung pada temuan klinis, kemampuan terapi dalam memperbaiki gejala klinis, pilihan dan harapan pasien terhadap pengobatan tersebut. Apabila BPH sudah memberikan komplikasi seperti retensi urine berulang, inkontinensia *overflow*, infeksi saluran kemih berulang, batu buli, divertikula dan dilatasi traktus urinarius atas dengan atau tanpa insufisiensi ginjal, maka pembedahan adalah opsi terapi pilihannya. (7)

Terapi medikamentosa pada BPH sebenarnya sudah dimulai sejak tahun 1970-an. Pada masa itu, uji klinis dilakukan dengan menginvestigasi penggunaan α -blocker dan *androgen deprivation therapy* pada pasien yang secara klinis menderita BPH. Dari penelitian tersebut berkembanglah paradigma bahwa keluhan klinis pada BPH muncul akibat adanya jalur dinamis dan statis. Komponen dinamis pada BPH dimediasi oleh tekanan otot polos prostat melalui α – *adrenoceptor*, sedangkan komponen statis disebabkan oleh obstruksi anatomi yang dihasilkan dari pembesaran prostat, yang berada di bawah regulasi androgen. (8)

Hampir lebih dari dua dekade terakhir, berbagai uji klinis yang terandomisasi telah membuktikan efektivitas dua 5 α – *reductase inhibitors* (5-ARIs/ finasteride dan dutasteride) dan lima α -blockers (terazosin, doxazosin, alfuzosin, tamsulosin dan silodosin). (9) Saat ini α -blockers sering dijadikan lini pertama obat dalam penanganan LUTS sedang sampai berat, sedangkan 5-ARI digunakan pada pasien dengan pembesaran prostat > 40 mL. Namun, meskipun terbukti efektif, kedua jenis

obat tersebut banyak dihubungkan dengan beberapa efek samping yang merugikan seperti pusing, hipotensi, dan disfungsi seksual, yang dapat diekserbasi dengan kombinasi terapi. (7)

Sejak adanya laporan tentang insidensi disfungsi ereksi (DE), berbagai studi menunjukkan adanya hubungan antara LUTS dengan DE baik dalam patofisiologi maupun pengobatan. (10) Hal tersebut mengakibatkan semakin meningkatnya perhatian terhadap golongan *phosphodiesterase 5 inhibitor* (PDE5I) dalam manajemen BPH – LUTS. Mekanisme kerja PDE5I pada LUTS sebenarnya masih belum sepenuhnya dipahami. Namun, PDE5I diperkirakan bekerja dengan meningkatkan aktivitas *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) intraseluler sehingga dapat menurunkan tonus otot polos detrussor, prostat dan uretra. Nitrit oksida dan PDE juga dapat mengubah jalur refleksi di dalam medulla spinalis dan neurotransmisi di uretra, prostat atau buli. (11) Lebih lanjut lagi, pengobatan jangka lama dengan PDE5I nampaknya dapat meningkatkan perfusi darah dan oksigenasi pada saluran kencing bagian bawah dan juga menurunkan inflamasi kronis pada prostat dan buli. (12,13)

Hingga saat ini, tadalafil 5 mg satu kali sehari adalah satu-satunya PDE5I yang dilisensi secara resmi untuk pengobatan LUTS pada pria baik dengan maupun tanpa disertai DE. (7) Akan tetapi, dari beberapa studi diketahui bahwa sebenarnya tadalafil 2,5 mg pun juga memiliki kemampuan untuk memperbaiki gejala LUTS secara signifikan bila dibandingkan dengan plasebo. (14,15) Terlebih lagi, penelitian meta – regresi menunjukkan bahwa pria dengan usia lebih muda, indeks massa tubuh

(IMT) lebih rendah dan LUTS yang lebih berat merupakan kandidat terbaik untuk mendapat terapi dengan PDE5I. (16) Dengan karakteristik pria di Indonesia yang relatif memiliki IMT lebih rendah bila dibandingkan pria Kaukasia, maka dalam penelitian ini, kami ingin melakukan investigasi tentang dosis terapeutik tadalafil yang dapat memperbaiki gejala LUTS pada populasi di Indonesia, dengan efek samping se-minimal mungkin.

1.2. Rumusan Masalah

- 1.2.1. Apakah terdapat perbedaan nilai IPSS, IIEF-5, *maximum flow rate* (Q_{max}) dan *post – void residual urine* (PVR) sebelum dan sesudah pemberian tadalafil 2,5 mg selama 4 minggu terhadap pasien BPH dengan LUTS.
- 1.2.2. Apakah terdapat perbedaan nilai IPSS, IIEF-5, *maximum flow rate* (Q_{max}) dan *post – void residual urine* (PVR) sebelum dan sesudah pemberian tadalafil 5 mg selama 4 minggu terhadap pasien BPH dengan LUTS.
- 1.2.3. Apakah terdapat perbedaan nilai IPSS, IIEF-5, *maximum flow rate* (Q_{max}) dan *post – void residual urine* (PVR) sebelum dan sesudah pemberian tadalafil 2,5 mg dibandingkan dengan tadalafil 5 mg selama 4 minggu terhadap pasien BPH dengan LUTS.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membandingkan efikasi monoterapi tadalafil 2,5 mg dan tadalafil 5 mg terhadap nilai IPSS, IIEF-5 maximum flow rate dan *post – void residual urine* (PVR) pasien BPH dengan LUTS.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Membuktikan adanya perbaikan nilai IPSS, IIEF-5, *maximum flow rate* (Q_{max}), dan *post – void residual urine* (PVR) setelah pemberian tadalafil 2,5 mg selama 4 minggu terhadap pasien BPH dengan LUTS.

1.3.2.2. Membuktikan adanya perbaikan nilai IPSS, IIEF-5, *maximum flow rate* (Q_{max}), dan *post – void residual urine* (PVR) setelah pemberian tadalafil 5 mg selama 4 minggu terhadap pasien BPH dengan LUTS.

1.3.2.3. Membuktikan bahwa pemberian tadalafil 2,5 mg dan 5 mg selama 4 minggu mempunyai kemampuan yang sama dalam memperbaiki nilai IPSS, IIEF-5, *maximum flow rate* (Q_{max}), dan *post – void residual urine* (PVR) pada pasien BPH dengan LUTS.

1.4. Manfaat Penelitian

Secara teoritis, hasil penelitian eksperimental ini dapat mengetahui dosis terapeutik tadalafil untuk pengobatan pasien BPH dengan LUTS di Indonesia, baik dengan maupun tanpa disfungsi ereksi.

Secara praktis, hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan referensi dan dasar pertimbangan pemberian terapi medikamentosa pada penderita BPH dengan LUTS, baik dengan maupun tanpa disfungsi ereksi.



BAB II

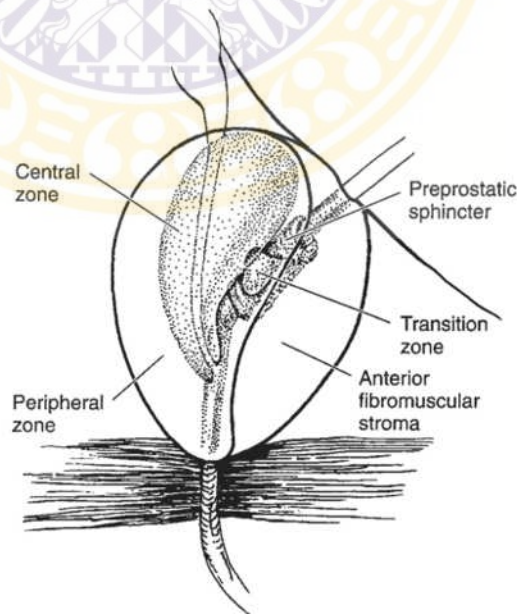
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi Prostat

Terminologi prostat pertama kali digunakan oleh Herophilus dari Alexandria pada tahun 335 SM untuk menyebutkan organ yang terletak di depan kandung kemih. Prostat manusia terdiri atas zona kelenjar dan bukan kelenjar yang tertutup dengan kapsul fibrosa. Secara embriologi, prostat berkembang tepat di kaudal leher buli melalui proliferasi kuncup epitel yang meluas keluar dari sinus urogenital akibat stimulasi dihidrotestosteron (DHT). Prostat merupakan kelenjar aksesori reproduktif terbesar pada pria dan pada orang dewasa normalnya mempunyai berat sekitar 20 gram. Prostat mengelilingi uretra posterior, atau yang disebut juga sebagai uretra prostatika, yang memiliki panjang sekitar 2,5 cm. Dengan posisi anatomis tersebut, tidak mengherankan apabila pembesaran prostat menyebabkan terjadinya obstruksi *bladder outlet*. Prostat disokong oleh ligamentum puboprostatikum di bagian anterior dan difragma urogenital di bagian posterior. Prostat diperforasi pada bagian posterior oleh duktus ejakulatorius, yang masuk secara *oblique* ke dalam prostat dan bermuara pada verumontanum yang terdapat di dinding uretra pars prostatika, tepat di bagian proksimal dari sfingter uretra eksterna. (17–20)

Pada awalnya, prostat dibagi menjadi 5 lobus menurut klasifikasi Lowsley yaitu, lobus anterior, medius, posterior, lateral kanan dan kiri. Namun, setelah melakukan analisis komprehensif terhadap 500 prostat, McNeal pada tahun 1981

membagi prostat menjadi 4 zona yaitu, zona perifer, zona sentral, zona transisional dan zona anterior fibromuskular (gambar 2.1). (20) Zona perifer adalah zona terbesar dari prostat, mewakili lobus posterior dan lateral serta mengandung sekitar 70% bagian kelenjar prostat. Seluruh karsinoma prostat berasal dari zona perifer. Zona sentral adalah zona yang berbentuk baji. Zona sentral terdiri dari 25% elemen kelenjar prostat dan terletak mengelilingi duktus ejakulatorius. Zona ini relatif resisten terhadap karsinoma dan penyakit lainnya. Zona transisional sebenarnya merupakan zona terkecil dari prostat, terletak mengelilingi uretra dan hanya mengandung 5% elemen kelenjar. Zona tersebut merupakan tempat berkembangnya BPH. Berbeda dari 3 zona lainnya, zona anterior fibromuskular sama – sekali tidak memiliki elemen kelenjar, hanya terdiri dari otot polos. Zona ini bertanggung jawab terhadap konveksitas anterior prostat. (18,19)



Gambar 2.1. Anatomi Kelenjar Prostat (20)

Epitel prostat pada manusia terdiri dari dua kompartemen seluler utama, yaitu sel epitel dan sel stromal. Kompartemen epitel terdiri dari sel basal, sel intermediate, sel neuroendokrin, dan sel sekresi kolumnar. Sebaliknya, sel stromal secara arsitektur bertugas untuk menyokong struktur prostat dan terutama terdiri dari jaringan ikat, sel otot polos dan fibroblas. Hampir sebagian besar tipe sel prostat telah dikarakterisasi secara *in vitro*. (19)

Prostat mendapat aliran darah arteri yang terdiri dari arteri vesikalis inferior, arteri pudenda interna dan arteri hemoroidalis yang berasal dari arteri rektalis media. Selanjutnya, aliran darah yang berasal dari prostat akan bermuara ke dalam pleksus periprostatika, yang berhubungan langsung dengan vena dorsalis penis dan vena iliaka interna (hipogastrik). Kelenjar prostat menerima innervasi simpatis dan parasimpatis dari pleksus hipogastrik inferior. Aliran limfe dari prostat akan bermuara ke dalam kelenjar limfe iliaka interna (hipogastrik), sacral, vesika dan kelenjar getah bening iliaka eksterna. (20)

2.2. Etiologi dan Patologi *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH)

BPH adalah suatu diagnosis histopatologi yang ditandai dengan peningkatan jumlah sel epitel dan sel stroma di daerah periuretra prostat, yang oleh sebab itu terminologi hiperplasia lebih tepat dibandingkan dengan hipertrofi seperti yang banyak ditulis di literatur lama. BPH dapat menyebabkan terjadinya LUTS namun bukanlah satu-satunya penyebab LUTS. Etiologi molekular tentang bagaimana proses hiperplasia tersebut dapat terjadi masih belum diketahui pasti. Namun sepertinya

faktor seperti androgen, estrogen, interaksi stromal – epitel, faktor pertumbuhan dan neurotransmitter mempunyai peranan, baik secara tunggal maupun kombinasi dalam menyebabkan proses hiperplasia. (21)

Peran Androgen

Meskipun androgen tidak menyebabkan BPH, namun perkembangan BPH memerlukan androgen testis dalam pembentukan prostat, pubertas maupun penuaan. Pasien yang mengalami kastrasi sebelum masa pubertas atau yang terkena kelainan genetik, yang mengganggu kerja dan produksi androgen, tidak akan mengalami BPH. Sebagai contoh adalah para kasim yang melayani kerajaan di kota terlarang di Peking atau di Skoptzy. (22,23)

Dalam otak, otot skeletal dan epitel seminiferus, testosteron menstimulasi langsung semua proses yang bergantung dengan androgen. Namun, pada prostat, enzim pengikat steroid yang terletak pada membran nukleus, 5α – *reductase*, akan mengkonversi hormon testosteron menjadi DHT, suatu androgen utama yang bekerja pada jaringan prostat. Secara keseluruhan, 90% total androgen prostat berada dalam bentuk DHT, yang secara prinsip berasal dari androgen testis. Androgen adrenal hanya memberikan peranan sekitar 10%. DHT merupakan androgen yang lebih poten dibanding testosteron karena memiliki afinitas lebih tinggi terhadap reseptor androgen. Mekanisme kerja testosteron dan DHT dalam prostat dimediasi secara tidak langsung oleh jalur endokrin, autokrin dan parakrin. Oleh sebab itu, prostat dapat mempertahankan kemampuannya untuk memberi respon terhadap androgen

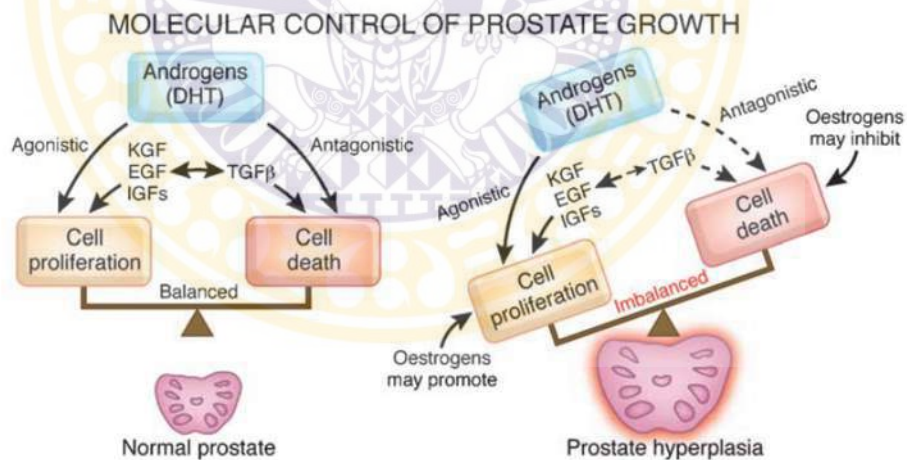
dan androgen reseptor sepanjang hidup, begitu pula DHT dalam prostat dapat tetap tinggi meskipun dalam masa penuaan. (22,24)

Ada dua macam enzim 5α – *reductase* yang ditemukan dalam tubuh yaitu, tipe I dan II. Tipe I terutama berada di jaringan ekstra prostatika seperti kulit dan liver dan dihambat oleh dutasteride namun tidak oleh finasterid, sedangkan tipe II secara predominan berada di prostat serta dihambat oleh kedua macam 5-ARIs. Hal ini menunjukkan bahwa sel stromal memainkan peran penting dalam pertumbuhan prostat yang tergantung androgen dan enzim 5α – *reductase* tipe II yang berada pada sel stromal adalah kunci dari tahap amplifikasi androgen. (22)

Faktor Pertumbuhan (Growth Factors)

Faktor pertumbuhan adalah molekul peptida kecil yang menstimulasi atau menghambat pembelahan ataupun proses differensiasi sel. Interaksi antara faktor pertumbuhan, reseptor faktor pertumbuhan dan hormon steroid dapat mengubah keseimbangan proliferasi dan kematian sel, sehingga menyebabkan terjadinya BPH. (Gambar 2.2). Beberapa faktor pertumbuhan berhasil dikarakterisasi dalam jaringan prostat normal, hiperplasia dan neoplasia. Aktivitas mitogenik *acidic* FGF (FGF-1), Int-2 (FGF-3), *keratinocyte growth factor* (FGF-7) diketahui secara konsisten selaras dengan peningkatan pertumbuhan BPH. FGF diproduksi oleh sebagian besar sel stromal dan sejumlah kecil FGF-2 diproduksi oleh sel epitel, mengindikasikan adanya keterlibatan jalur autokrin dan parakrin. Hipoksia lokal kemungkinan merupakan pencetus terjadinya produksi FGF. Pertumbuhan jaringan BPH akan menyebabkan

peningkatan konsumsi oksigen melebihi suplai yang ada, sehingga menyebabkan terjadinya hipoksia dan meningkatkan *hypoxia inducible factor 1* (HIF-1). HIF-1 inilah yang nantinya akan menyebabkan peningkatan sekresi FGF-2 dan FGF-7. Keluarga faktor pertumbuhan lain yang diperkirakan mempunyai implikasi terhadap pertumbuhan prostat adalah *insulin growth factor* (IGF) serta *epidermal growth factor* (EGF). *Transforming growth factors* (TGF- β) adalah inhibitor poten dari proliferasi sel epitel normal pada berbagai macam jaringan. Dalam model kanker prostat, ada evidens yang menunjukkan bahwa sel ganas telah lolos dari efek inhibisi dari TGF- β . Meskipun tidak ada angka absolut yang pasti, namun peran faktor pertumbuhan tidak dapat dipisahkan dari patogenesis BPH. (22,25)



Gambar 2.2. Keseimbangan antara faktor stimulasi dan inhibitor pertumbuhan yang terlibat dalam homeostasis seluler dalam kelenjar prostat. Gambar kanan mengilustrasikan ketidakseimbangan dan pertumbuhan abnormal pada BPH. (22)

Patologi

McNeal adalah orang pertama yang menunjukkan bahwa BPH pertama kali terbentuk dari daerah periuretra (zona transisional) prostat. Salah satu fitur unik dari prostat manusia adalah adanya kapsul prostat, yang memainkan peranan penting dalam munculnya gejala LUTS. Kapsul tersebut akan mentransmisikan ‘tekanan’ dari ekspansi jaringan ke uretra dan menyebabkan peningkatan resistensi uretra. Ukuran prostat tidak mempunyai hubungan dengan tingkat keparahan gejala atau derajat obstruksi. Seperti dalam penelitian, pria Asia cenderung mempunyai prostat yang lebih kecil, skor gejala yang lebih berat namun mempunyai nilai pancaran kencing maksimal yang lebih tinggi. Faktor-faktor lain seperti resistensi uretra dinamis, kapsul prostat dan pleomorfisme anatomis mempunyai peran lebih penting dalam menyebabkan LUTS dibanding ukuran absolut kelenjar prostat. (22,26)

Otot Polos Prostat

Terlepas dari proporsi epitel terhadap stroma, tidak ada perdebatan bahwa otot polos prostat juga mewakili volume yang signifikan dalam kelenjar. Tonus aktif otot polos pada prostat manusia diregulasi oleh sistem saraf adrenergik dan stimulasi terhadap saraf tersebut akan meningkatkan resistensi uretra prostatika secara dinamis. Penelitian menunjukkan bahwa $\alpha 1A$ adalah subtipe adrenoreseptor yang paling banyak ditemukan dalam prostat manusia. Namun, diketahui pula bahwa isoenzim *phosphodiesterase* (PDE) tipe IV dan V juga terdapat di prostat, sehingga PDEI diperkirakan dapat menjadi kandidat yang tepat untuk terapi BPH – LUTS. (12,22)

Respon Buli Terhadap Obstruksi

Akhir-akhir ini, banyak evidens menunjukkan bahwa LUTS pada BPH juga mempunyai hubungan dengan perubahan fungsi kandung kemih akibat adanya obstruksi. Obstruksi akibat BPH akan menginduksi perubahan buli melalui dua mekanisme: 1. Terjadinya *detrusor instability* dan penurunan komplians yang secara klinis berhubungan dengan gejala frekuensi dan urgensi; 2. Penurunan kontraktilitas detrusor yang berhubungan dengan penurunan pancaran kencing, hesitansi, intermitensi, peningkatan sisa kencing dan kegagalan buli. Retensi urine akut (AUR) sebaiknya tidak hanya dipandang sebagai proses yang tidak terelakkan dalam proses ini. Banyak pasien datang dengan AUR tapi memiliki fungsi detrusor yang lebih dari memadai, dengan evidens yang lebih mengarah ke faktor obstruksi. Bukti sugestif dari model hewan coba menunjukkan bahwa aterosklerosis dan iskemia kronis buli atau hipoksia yang disebabkan mekanisme lain (seperti peningkatan tekanan dinding buli) dapat juga menyebabkan terjadinya patologi pada buli. (22)

Diantara semua pria di atas usia 40 tahun, dengan pola yang berkaitan dengan penambahan usia, kurang lebih 50%-nya akan mengalami hiperplasia secara histologi atau BPH. Namun dari mereka, hanya 30 – 50% yang menderita LUTS sedang – berat, yang bisa disebabkan oleh BPH-nya atau sebab lainnya. Pengobatan yang diberikan harus mempertimbangkan apakah pasien mempunyai LUTS dengan atau tanpa pembesaran prostat dan dengan atau tanpa *bladder outlet obstruction* (BOO). (22)

2.3. **Diagnosis BPH**

Pemeriksaan adalah sarana yang bermanfaat untuk menegakkan diagnosis, menilai risiko progresi penyakit, perencanaan terapi dan memprediksi hasil dari terapi. Penilaian klinis terhadap gejala LUTS mempunyai 2 tujuan utama yaitu, mengidentifikasi diagnosis diferensial dan menegakkan profil klinis. (7) Secara garis besar, evaluasi diagnosis meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.

Anamnesis mempunyai tujuan untuk mengidentifikasi penyebab potensial dan komorbiditas yang relevan, termasuk kondisi medis dan neurologis. Medikasi yang digunakan, kebiasaan hidup, faktor fisiologis dan emosional juga harus direview. Sebagai bagian dari anamnesis, IPSS, suatu kuesioner singkat tervalidasi yang diharapkan diisi sendiri oleh pasien, harus diberikan untuk mendapatkan nilai dan obyektivitas gejala LUTS. IPSS terdiri atas 7 pertanyaan yang masing – masing bernilai 0 hingga 5 dengan total maksimum 35. Berat – ringannya keluhan pasien dapat digolongkan berdasarkan skor yang diperoleh yaitu, skor 0 – 7 : ringan , skor 8 – 19 : sedang, dan skor 20 – 35: berat. Selain 7 pertanyaan di atas, terdapat juga 1 pertanyaan tunggal tentang kualitas hidup yang terdiri atas 7 kemungkinan jawaban. (4,7) Contoh IPSS yang sudah diterjemahkan dalam bahasa Indonesia dapat dilihat pada tabel 2.1.

Tabel 2.1. International Prostate Symptom Score (IPSS) (4)

Nama : No Catatan Medik :

Umur : Tgl Pemeriksaan :

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	

TOTAL IPSS SKOR (Pertanyaan 1-7):

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 :

Pencatatan harian berkemih (*voiding diary*) sangat berguna pada pasien dengan gejala iritasi menonjol atau nokturia. Dengan mencatat kapan dan berapa jumlah asupan cairan yang dikonsumsi serta kapan dan berapa jumlah urine yang dikemihkan, dapat diketahui seorang pasien menderita nokturia idiopatik, instabilitas detrusor akibat obstruksi infravesika atau karena poliuria akibat asupan air berlebih. Pencatatan harian berkemih sebaiknya dikerjakan dalam 3 hari berturut – turut untuk mendapatkan hasil yang baik. (4)

Pemeriksaan fisik harus dilakukan untuk mencari pengaruh potensial dari LUTS, terutama difokuskan pada areaa suprapubik, genitalia eksterna, perineum dan dan tungkai. *Discharge* pada uretra, meatal stenosis, fimosi dan kanker penis harus dieksklusikan terlebih dahulu. Colok dubur adalah cara paling mudah untuk menilai volume prostate. Selain itu, pada pemeriksaan colok dubur juga perlu menilai tonus sfingter ani dan refleks bulbokavernosus yang dapat menunjukkan adanya kelainan pada lengkung refleks di daerah sakral. (4,7)

Pemeriksaan penunjang dalam evaluasi BPH meliputi pemeriksaan laboratorium, pancaran kencing dan pencitraan. Urinalisis dilakukan untuk mengidentifikasi kondisi seperti infeksi saluran kemih (ISK), mikrohematuria atau diabetes mellitus. Pemeriksaan fungsi ginjal harus dilakukan jika dicurigai adanya gangguan fungsi ginjal, berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik atau bila didapatkan hidronefrosis atau ketika mempertimbangkan tindakan bedah untuk LUTS. (4,7)

Pemeriksaan *prostate specific antigen* (PSA) harus dilakukan jika dicurigai adanya kemungkinan kanker prostat yang dapat mengubah penatalaksanaan atau jika PSA dapat membantu pengambilan keputusan pada pasien dengan risiko BPH progresif. Serum PSA dapat dipakai untuk memprediksi volume prostat, menilai probabilitas terkena kanker prostat dan sebagai prediktor pertumbuhan prostat serta risiko terjadinya AUR. Pemeriksaan PSA bersama dengan colok dubur lebih superior daripada pemeriksaan colok dubur saja dalam mendeteksi adanya karsinoma prostat. Apabila kadar PSA > 4 ng/ml, biopsi prostat dapat dipertimbangkan setelah didiskusikan dengan pasien terlebih dahulu. (4,7)

Pemeriksaan pancaran kencing atau *uroflowmetry* adalah pemeriksaan urodinamik non – invasif yang paling banyak digunakan. Parameter kunci dalam pemeriksaan ini adalah Q_{\max} dan pola pancaran. Parameter *uroflowmetry* sebaiknya dievaluasi dalam *voided volume* > 150 mL. Bila *voided volume* < 150 mL, atau bila Q_{\max} atau pola miksi menunjukkan hasil abnormal, sebaiknya *uroflowmetry* diulang. Akurasi diagnostik *uroflowmetry* dalam mendeteksi BOO mempunyai variasi yang tinggi dan sangat tergantung oleh nilai ambang batas. Batas nilai Q_{\max} sebesar 10 mL/detik memiliki spesifisitas sebesar 70%, *positive predictive value* (PPV) sebesar 70 %, dan sensitivitas sebesar 47% untuk mendiagnosis BOO. Sementara itu, dengan batas nilai Q_{\max} sebesar 15 mL/detik memiliki spesifisitas sebesar 38%, PPV sebesar 67%, dan sensitivitas sebesar 82%. Rendahnya nilai Q_{\max} dapat muncul akibat adanya BOO, *detrussor underactivity* atau buli yang kurang terisi. Oleh karena itu, sebaiknya penilaian ada tidaknya obstruksi saluran kemih bagian bawah tidak hanya dinilai dari

hasil Q_{\max} saja, tetapi juga digabungkan dengan pemeriksaan lain seperti pemeriksaan skor IPSS dan volume prostat. *Uroflowmetry* sangat disarankan untuk dikerjakan sebelum terapi dimulai. (4,7,27)

Pemeriksaan lain yang sebaiknya dilakukan adalah penilaian *post – void residual* (PVR) urine, yang dapat dinilai dengan ultrasonografi (USG) transabdominal, *bladder scan* atau kateterisasi. Peningkatan volume residu urine dapat disebabkan oleh obstruksi saluran kemih bagian bawah atau kelemahan kontraksi otot detrusor. Volume residu urine yang banyak pada pemeriksaan awal berkaitan dengan peningkatan risiko perburukan gejala. (4,7)

Pencitraan pada evaluasi BPH dapat meliputi pencitraan saluran kemih atas, bawah dan prostat. Pencitraan pada saluran kemih harus dilakukan sesuai indikasi seperti adanya hematuria, infeksi saluran kemih, insufisiensi ginjal, residu urine yang banyak, riwayat urolithiasis, riwayat pembedahan saluran kemih dan kecurigaan strikutr uretra. Pencitraan besar prostat penting dalam menentukan pemilihan terapi medikamentosa atau pembedahan. Pemeriksaan ini dapat dilakukan dengan menggunakan USG transabdominal (TAUS) atau transrektal (TRUS). (4)

2.4. Terapi BPH

Secara garis besar, manajemen BPH dapat dibagi menjadi perawatan konservatif, pengobatan dengan medikamentosa dan terapi pembedahan. Pemilihan terapi sangat bergantung pada temuan klinis, kemampuan terapi dalam memperbaiki

gejala klinis, pilihan dan harapan pasien terhadap kecepatan keberhasilan pengobatan, efikasi, efek samping, kualitas hidup dan progresifitas penyakit. (7)

Terapi konservatif pada BPH dapat berupa *watchful waiting* dan modifikasi diet serta gaya hidup. Dalam *watchful waiting*, pasien tidak mendapatkan terapi apapun tetapi perkembangan penyakitnya tetap diawasi oleh dokter. Pasien diberi penjelasan mengenai segala sesuatu yang mungkin dapat memperburuk keluhannya, seperti: konsumsi kopi atau alkohol setelah makan malam, penggunaan obat influenza yang mengandung fenilpropanolamin, menahan kencing lama dan konstipasi. Perawatan konservatif biasanya diberikan pada pasien dengan LUTS ringan, yang tidak terganggu dengan gejala klinisnya. Modifikasi gaya hidup biasanya merupakan pilihan pertama terapi dan dianjurkan sebelum pengobatan dengan modalitas lainnya. (4,7)

Terapi medikamentosa pada BPH dapat ditawarkan pada pasien dengan LUTS sedang hingga berat. Saat ini terdapat beberapa jenis golongan obat yang dapat diberikan baik dalam sediaan tunggal maupun preparat kombinasi. Obat tersebut antara lain α -blocker, 5 α - reductase inhibitor (5-ARI), antagonis reseptor muskarinik, PDE 5 inhibitor (PDE5I), beta-3 agonis dan fitoterapi. Namun hingga saat ini tidak ada rekomendasi spesifik untuk penggunaan fitoterapi dalam pengobatan LUTS oleh karena heterogenitas produk, regulasi kerangka kerja yang terbatas dan keterbatasan metodologi pada uji klinik dan metaanalisis yang telah dipublikasi.(7)

α -blocker bekerja dengan menghambat efek noradrenalin yang dilepas secara endogen pada otot polos prostat sehingga mengurangi tonus prostat dan BOO. Ada 5

macam α -blocker yang tersedia yaitu, alfuzosin, doxazosin, terazosin, tamsulosin dan silodosin. (7) Efek samping yang sering terjadi akibat penggunaan α -blocker antara lain *asthenia*, pusing, hipotensi ortostatik. Efek terhadap vaskular tersebut lebih banyak muncul dengan alfuzosin, terazosin dan doxazosin, namun tidak bermakna secara statistik pada tamsulosin dan silodosin. (28,29) *Intra-operative floppy iris syndrome* (IFIS) adalah gangguan yang dapat muncul pada saat operasi katarak. IFIS ini muncul pasca exposure dengan α -blocker dan angka kejadiannya lebih tinggi pada penggunaan tamsulosin. (30) α -blocker tidak memberikan dampak terhadap libido, namun laporan terhadap fungsi ereksi tidak menunjukkan hasil yang konsisten. Dampak yang menguntungkan dan merugikan terhadap fungsi ereksi sama-sama pernah dilaporkan, namun impotensi dapat terjadi pada beberapa pasien tanpa perbedaan yang jelas diantara obat α -blocker. Disfungsi ejakulasi, baik penurunan volume ejakulasi maupun anejakulasi, lebih sering terjadi dengan penggunaan silodosin (14%) serta diikuti oleh tamsulosin (2%). (29,31)

5-ARI bekerja dengan menginduksi proses apoptosis sel epitel prostat yang kemudian mengecilkan volume prostat hingga 18 – 28% dan menurunkan kadar PSA sampai 50% dari nilai yang semestinya, setelah 6 – 12 bulan pemakaian, sehingga perlu diperhitungkan pada deteksi dini kanker prostat. Saat ini, terdapat 2 jenis obat 5-ARI yang dipakai untuk mengobati BPH, yaitu finasteride dan dutasteride. Finasteride digunakan bila volume prostat > 40 ml dan dutasteride digunakan bila volume prostat > 30 ml. Efek samping yang dapat terjadi pada pemberian 5-ARI

antara lain disfungsi ereksi, penurunan libido, ginekomastia, atau timbul bercak – bercak kemerahan di kulit. (4,32–35)

Antagonis reseptor muskarinik dapat digunakan pada kasus BPH dengan keluhan *storage* yang menonjol. Pengobatan dengan antagonis reseptor muskarinik bertujuan untuk menghambat dan mengurangi stimulasi reseptor muskarinik sehingga akan mengurangi kontraksi sel otot polos kandung kemih. Sampai saat ini, penggunaan antimuskarinik pada pasien dengan BOO masih terdapat kontroversi, khususnya yang berhubungan dengan risiko terjadinya retensi urine akut. Oleh karena itu, obat ini harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan PVR lebih dari 150 mL. Penggunaan antimuskarinik dapat menimbulkan efek samping, seperti mulut kering (sampai dengan 16%), konstipasi (sampai dengan 4%), kesulitan berkemih (sampai dengan 2%), nasopharyngitis (sampai dengan 3%), dan pusing (sampai dengan 5%). (4,7,36)

Seperti antagonis reseptor muskarinik, 3 agonis dapat digunakan pada pasien dengan LUTS sedang hingga berat yang mempunyai gejala *storage* yang menonjol. Beta 3 agonis bekerja dengan menginduksi relaksasi detrusor. Penelitian jangka panjang tentang efikasi dan keamanan beta 3 agonis dengan LUTS sayangnya belum tersedia hingga saat ini. (7)

PDE5I dapat digunakan pada pasien dengan LUTS sedang hingga berat dengan atau tanpa disfungsi ereksi. (7) PDE5I diperkirakan bekerja dengan meningkatkan aktivitas *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) intraseluler sehingga dapat menurunkan tonus otot polos detrusor, prostat dan uretra. Nitrit

oksida dan juga dapat mengubah jalur refleks di dalam medulla spinalis dan neurotransmisi di uretra, prostat atau buli. (11) Lebih lanjut lagi, pengobatan jangka lama dengan PDE5I nampaknya dapat meningkatkan perfusi darah dan oksigenasi pada saluran kencing bagian bawah dan juga menurunkan inflamasi kronis pada prostat dan buli. (12,13) Hingga saat ini, tadalafil 5 mg satu kali sehari adalah satu-satunya PDE5I yang mendapat lisensi resmi untuk pengobatan LUTS pada pria baik dengan maupun tanpa disertai DE. (7) Akan tetapi, dari beberapa studi diketahui bahwa sebenarnya tadalafil 2,5 mg pun juga memiliki kemampuan untuk memperbaiki gejala LUTS secara signifikan bila dibandingkan dengan plasebo. (14,15)

PDE5I tidak boleh digunakan pada pasien yang menggunakan obat-obatan nitrat, pembuka saluran kalium nicorandil dan pengguna *α-blocker* doxazosin dan terazosin. PDE5I juga dikontraindikasikan pada pasien yang mempunyai penyakit angina tidak stabil, riwayat infark miokard (< 3 bulan), stroke (< 6 bulan), insufisiensi miokard, hipotensi, tekanan darah yang tidak terkontrol baik, gangguan liver dan ginjal atau apabila mengalami neuropati optik iskemia anterior dengan hilangnya penglihatan tiba-tiba. (7) Efek samping yang pernah dilaporkan paska pemberian PDE5I untuk terapi LUTS antara lain flushing, refluks gastroesofagus, sakit kepala, dispepsia, nyeri punggung dan kongesti nasal. (16)

Terapi pembedahan pada BPH dapat ditawarkan pada pasien dengan LUTS sedang sampai berat, sekunder akibat BPO-nya. Namun, perlu diketahui bahwa pembedahan juga mempunyai indikasi absolut apabila pasien mengalami retensi urine

berulang, inkontinensia *overflow*, infeksi saluran kemih berulang, batu buli, divertikula, hematuria makroskopik yang resisten terhadap terapi BPH dan dilatasi traktus urinarius atas dengan atau tanpa insufisiensi ginjal. Sedangkan indikasi relatif pembedahan adalah apabila LUTS dan PVR pasien belum membaik paska konservatif atau terapi medikamentosa. (7)

Tehnik pembedahan yang dipilih tergantung dari ukuran prostat, komorbiditas pasien, opsi anestesi, preferensi pasien, kesediaan untuk menerima komplikasi terkait operasi, ketersediaan alat bedah dan pengalaman operator terhadap tehnik pembedahan. Beberapa opsi terapi pembedahan antara lain transurethral incision of the prostate (TUIP), transurethral resection of the prostate (TURP), transurethral needle ablation (TUNA), transurethral microwave therapy (TUMT), vapisasi atau enukleasi dengan laser, dan prostatektomi terbuka. (7)

2.5. Anatomi dan Fisiologi Ereksi Penis

Ereksi penis seringkali didefinisikan sebagai kejadian neurovaskular yang dimodulasi oleh faktor fisiologis dan status hormonal. Ereksi penis mulai diinisiasi setelah rangsangan taktil, visual, olfaktori dan imajinasi mengalami integrasi dan pemrosesan di otak. Pada stimulasi seksual, hipotalamus akan terpapar oleh input dari berbagai zat kimia, di mana dopamin merupakan neurotransmitter erektogenik utama dan serotonin berperan sebagai neurotransmitter utama yang menghambat terjadinya erereksi. Meskipun pada awalnya reseptor dopamin D2 dipercaya bertanggung jawab terhadap hampir sebagian besar efek erektogenik, namun saat ini semakin banyak

evidens yang menunjukkan bahwa subtipe reseptor D4 mempunyai peran sebagai mediator terhadap efek pro-erektogenik dopamin. Ujung saraf yang mengandung dopamin akan mempengaruhi badan sel oksitonerjik pada nukleus paraventrikular yang terproyeksi ke area di luar hipotalamus. Oksitosin diketahui berada di jalur menurun yang berasal dari hipotalamus ke batang otak dan ke pusat autonomik di segmen sakralis medulla spinalis yang mengatur jaringan erektil dari penis. Beberapa area anatomi spesifik di otak yang diduga berkaitan dengan fungsi seksual antara lain meliputi *amygdala* medial, area medial preoptik, nukleus paraventrikular, daerah *periaqueductal gray* dan *tegmentum ventral*. (37–39)

Persarafan penis meliputi dua sistem saraf yaitu, autonomik (simpatik dan parasimpatik) dan somatik (sensorik dan motorik). Dari neuron di medulla spinalis dan ganglia perifer, saraf simpatik dan parasimpatik bergabung menjadi membentuk saraf kavernosum, yang memasuki korpus kavernosum dan korpus spongiosum untuk mempengaruhi kejadian neurovaskular ketika terjadi proses ereksi dan detumesens. Saraf somatik merupakan saraf utama yang bertanggung jawab terhadap sensasi dan kontraksi dari otot bulbokavernosum dan ischiokavernosum. (40)

Jalur somatosensori berasal dari reseptor sensoris pada kulit penis, glans dan uretra dan dari dalam korpus kavernosum. Serat saraf dari reseptor nantinya akan berkumpul membentuk berkas pada saraf dorsalis penis, yang kemudian akan bergabung dengan saraf lain untuk membentuk saraf pudendus. Saraf pudendus tersebut nantinya akan masuk ke medulla spinalis melalui pangkal segmen sakral 2 –

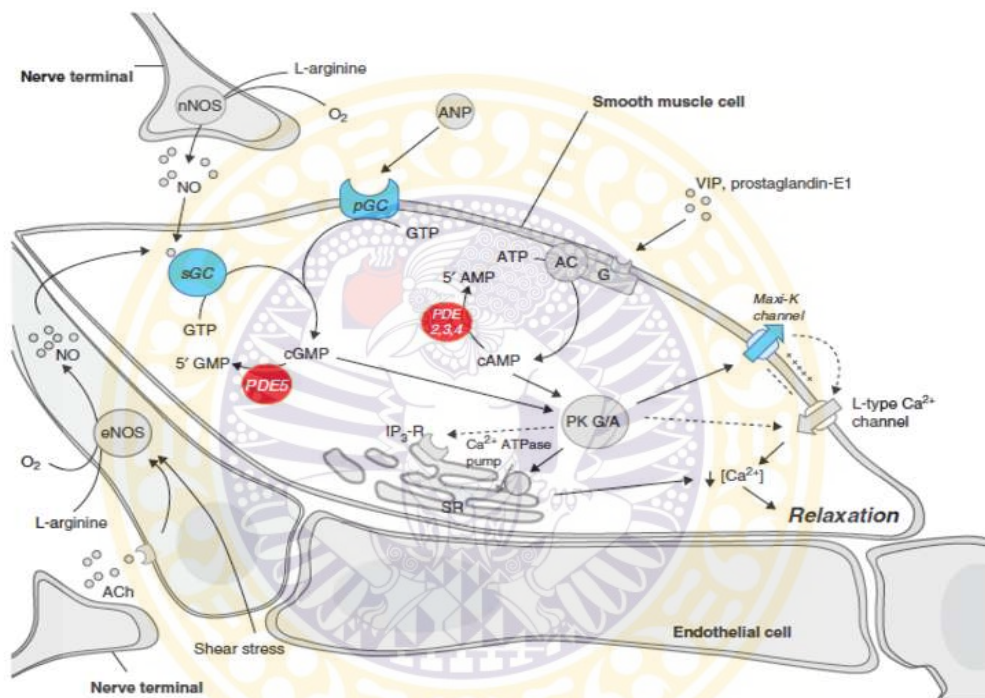
4 (S2–4) untuk berakhir pada neuron di medulla spinalis dan interneuron di daerah abu – abu sentral pada segmen lumbosakral. (40)

Serat saraf simpatis pada manusia terutama berasal dari segmen thorakal 10 – 12 (T10–12), sedangkan segmen sakralis dan kaudalis merupakan lokasi rantai ganglia yang nantinya akan terproyeksi ke penis. Jalur parasimpatis paling sering berasal dari neuron yang terletak di kolom sel intermediolateral dari S2–4. Serat preganglionik melewati saraf pelvikus menuju pleksus pelvikus, di mana nantinya akan bergabung dengan saraf simpatis dari pleksus hipogastrik superior. Saraf kavernosum merupakan cabang dari pleksus pelvikus yang menginnervasi penis. Saraf kavernosum merupakan saraf yang paling sering mengalami cedera ketika dilakukan operasi radikal pada rektum, buli dan prostat. Stimulasi pada pleksus pelvikus dan saraf kavernosum akan menimbulkan ereksi, sedangkan stimulasi dari trunkus simpatis akan menyebabkan detumesens. Hal ini jelas menunjukkan bahwa input saraf parasimpatis sakralis bertanggung jawab terhadap terjadinya ereksi dan jalur simpatis thorakolumbal yang berperan terhadap mekanisme detumesens. (40)

Gambaran mekanisme molekular dari proses relaksasi otot polos penis secara mendetail dapat dilihat pada gambar 2.3. Nitrit oksida dilepaskan dari saraf terminal non – adrenergik, non – kolinergik yang berada di korpus kavernosum sebagai respons terhadap stimulasi saraf dan juga dari endotel sebagai respons terhadap: 1. pelepasan asetilkolin oleh ujung saraf endotel parasimpatis dan 2. tekanan yang dicetuskan oleh peningkatan aliran darah di badan sinusoid. NO disintesis di saraf terminal dan di endotel oleh aktivitas spesifik enzim *nitric oxide synthase* (NOS),

yang mengkatalisis pembentukan NO dan *citrulline* dari oksigen dan L-arginin pada ujung saraf kavernosum (*neuronal nitric oxide synthase/ n-NOS*) dan pada endotelium (*endothelial nitric oxide synthase/ e-NOS*). NO akan secara pasif berdifusi ke dalam sel otot polos kavernosum dimana nantinya akan berikatan dengan *soluble guanylyl cyclase* (sGC) terlarut sekaligus mengaktifkan enzim tersebut, sehingga terjadi katalisis pemecahan *guanosine-5'-triphosphate* (GTP) menjadi 3'5'-*cyclic guanosine monophosphate* (cGMP). Selanjutnya cGMP akan mencetuskan berbagai kaskade proses intraseluler yang dimediasi oleh protein-kinase G (PKG). Meskipun jalur tersebut secara fungsional merupakan jalur paling penting dalam proses relaksasi otot polos, namun jalur tersebut masih didukung oleh jalur lain yang melibatkan 3'5'-*cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) sebagai *second messenger*. cAMP ini nantinya akan mengaktifkan protein-kinase A (PKA). Secara bersama-sama, PKG dan PKA akan mengaktifkan berbagai rangkaian kejadian seluler melalui fosforilasi berbagai target dalam otot polos. Peristiwa ini akan menghambat jalur noradrenergik; membuka saluran kalium (Maxi-K), mengaktifkan transporter Ca^{2+} - adenosine triphosphatase (ATP-ase) pada membran retikulum sarkoplasma (SR) hingga menyebabkan kalsium intraseluler terperangkap di dalam SR, serta menghambat influks kalsium ke intraseluler melalui inhibisi saluran kalsium. Konsekuensi akhir dari seluruh rangkaian peristiwa ini adalah terjadinya penurunan konsentrasi kalsium intraseluler dan relaksasi otot polos. Komunikasi antar sel otot polos berlangsung melalui celah (*gap junction*) yang terletak diantara membran sel yang berdekatan, yang memungkinkan lewatnya ion dan *second messenger* untuk

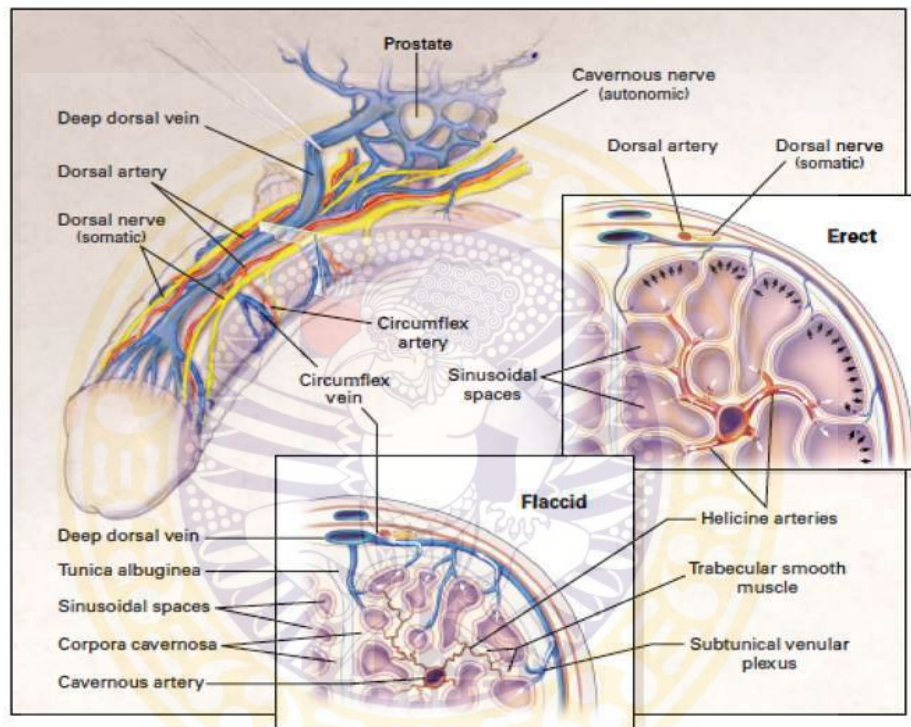
sinkronisasi aktivitas otot. Untuk kembali ke keadaan semula, cAMP dan cGMP nantinya akan dihidrolisis oleh suatu kelas enzim dari golongan *phosphodiesterase* (PDE), yang mana subtype 5 dari enzim tersebut (PDE5) merupakan isoform aktif yang paling dominan dalam jaringan penis. (37,38,41)



Gambar 2.3. Mekanisme molekular dari relaksasi otot polos penis. (38)

Dengan adanya relaksasi otot polos arteri/ arterioli pada jaringan erektil, vasodilatasi akan terjadi diikuti peningkatan aliran darah ke penis sebanyak beberapa kali lipat. Pada saat yang bersamaan, relaksasi dari otot polos trabekular akan meningkatkan komplians sinus dan menyebabkan pengisian cepat dan ekspansi dari sistem sinusoid. Pleksus venosus subtunika kemudian akan terkompresi di antara trabekula dan tunika albuginea, menyebabkan oklusi total dari aliran vena (gambar

2.4). Kejadian ini akan menyebabkan darah terperangkap di dalam korpus kavernosum dan menaikkan posisi penis dari posisi tergantung menjadi posisi ereksi, dengan tekanan intra kavernosum mencapai kurang lebih 100 mmHg pada saat fase ereksi penuh. (37,38)



Gambar 2.4. Anatomi dan mekanisme ereksi penis. Saraf kavernosum (autonomik), berjalan di posterolateral prostat dan memasuki korpus kavernosum dan korpus spongiosum untuk melakukan regulasi aliran darah penis pada saat ereksi dan detumesens. Saraf dorsalis (somatik), yang merupakan cabang saraf pudendus, adalah saraf yang paling bertanggung jawab terhadap sensasi penis. Mekanisme ereksi dan detumesens tampak pada kedua gambar kecil di atas. Pada saat ereksi, relaksasi dari otot polos trabekular dan vasodilatasi arteriol menyebabkan peningkatan aliran darah hingga beberapa kali lipat, yang memperluas ruang sinusoidal untuk memperpanjang dan memperlebar penis. Ekspansi dari ruang sinusoidal ini lebih lanjut lagi akan menekan pleksus vena di subtunika terhadap tunika albuginea. Sebagai tambahan, peregangan dari tunika akan menekan vena emisaria dan menurunkan aliran darah keluar hingga seminimal mungkin. Dalam kondisi *flaccid*, aliran masuk ke dalam arteri *helicine* yang berkelok-kelok berlangsung secara minimal dan aliran keluar terjadi secara bebas melalui pleksus vena subtunika. (37)

2.6. Disfungsi Ereksi

Disfungsi ereksi (DE) adalah suatu ketidakmampuan persisten untuk mencapai dan mempertahankan ereksi yang cukup untuk mendapatkan hubungan seksual yang memuaskan. DE mempunyai variasi prevalensi yang luas di berbagai belahan dunia. Hasil review sistematik terhadap 23 studi yang dilakukan di Eropa, Amerika, Asia dan Australia menunjukkan bahwa prevalensi DE berkisar antara < 2% pada pria kurang dari 40 tahun dan meningkat hingga 86% pada pria dengan usia lebih dari 80 tahun. Review literatur lain yang dilakukan oleh komite dari *The Fourth International Consultation on Sexual Medicine* pada tahun 2015 bahkan memperkirakan angka prevalensi DE yang lebih besar yaitu, berkisar antara 1 – 10 %, kemudian sedikit meningkat menjadi 2 – 15 % pada pria berusia 40 – 49 tahun dan hingga 50 – 100 % pada mereka dengan usia 70 dan 80 tahun ke atas. (42–44)

Beberapa kebiasaan hidup dan kondisi kesehatan diperkirakan mempunyai hubungan erat dengan DE dan seringkali komorbid kesehatan tersebut juga memiliki korelasi positif dengan usia. Oleh karena itu, tidak mengherankan apabila prevalensi DE juga meningkat seiring dengan usia. Komorbid kesehatan tersebut antara lain seperti penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus, hipertensi dan dislipidemia. (45–47)

Secara umum, disfungsi ereksi dapat diklasifikasi menjadi psikogenik, organik (neurogenik, hormonal, arterial, kavernal, atau *drug – induced*) atau campuran antara psikogenik dan organik (tabel 2.2). DE campuran adalah jenis DE yang paling sering ditemukan. (37)

Tabel 2.2 Klasifikasi dan Penyebab Tersering Disfungsi Ereksi (37)

Klasifikasi DE	Kelainan Tersering	Patofisiologi
Psikogenik	Kecemasan Masalah dalam hubungan Stress psikologis Depresi	Hilangnya libido, inhibisi berlebih atau gangguan pelepasan nitrit oksida
Neurogenik	Stroke/Penyakit Alzheimer Trauma medula spinalis Pembedahan daerah pelvis Neuropati diabetikum Trauma pelvis	Kegagalan untuk inisiasi impuls saraf atau terputusnya transmisi saraf
Hormonal	Hipogonadismus Hiperprolaktinemia	Hilangnya libido dan pelepasan nitrit oksida yang tidak adekuat
Vaskulogenik (arterial atau kavernosal)	Atherosklerosis Hipertensi Diabetes mellitus Trauma Penyakit Peyronie	Tidak adekuatnya aliran arteri atau gangguan oklusi vena
<i>Drug - induced</i>	Obat anti hipertensi dan anti depresi Antiandrogen Penyalahgunaan alkohol Merokok	Supresi sentral Penurunan libido Neuropati alkohol Insufisiensi vaskular
Penyakit sistemik dan penuaan	Usia tua Diabetes mellitus Penyakit ginjal kronis Penyakit jantung koroner	Biasanya multifaktorial, menyebabkan disfungsi saraf dan vaskular

Langkah awal dalam melakukan evaluasi terhadap DE adalah dengan melakukan anamnesis mendetail terhadap riwayat medis dan seksual pasien, dan bila memungkinkan terhadap pasangan pasien. Riwayat seksual harus meliputi informasi mengenai orientasi seksual, hubungan seksual saat ini dan sebelumnya, status emosi, mulainya dan durasi masalah ereksi dan riwayat pengobatan sebelumnya. (48)

The International Index of Erectile Function (IIEF) adalah kuesioner yang diperkenalkan oleh Rosen et al. pada tahun 1997. Kuesioner ini telah tervalidasi dalam 10 bahasa dan mengandung 15 pertanyaan yang melibatkan 5 domain fungsi seksual (fungsi ereksi, fungsi orgasme, keinginan seksual, kepuasan seksual dan kepuasan secara keseluruhan). Fungsi ereksi dapat dinilai dengan menggunakan 5 pertanyaan dari IIEF-15 atau yang selanjutnya disebut sebagai IIEF-5. IIEF-5 (tabel 2.3) ini memberikan nilai antara 5 – 25 dan DE dibagi menjadi 5 kategori berdasarkan nilainya: DE berat (5 – 7), sedang (8 – 11), ringan – sedang (12 – 16), ringan (17 – 21) dan normal (22 – 25). (49,50)

Tabel 2.3. Kuesioner IIEF-5

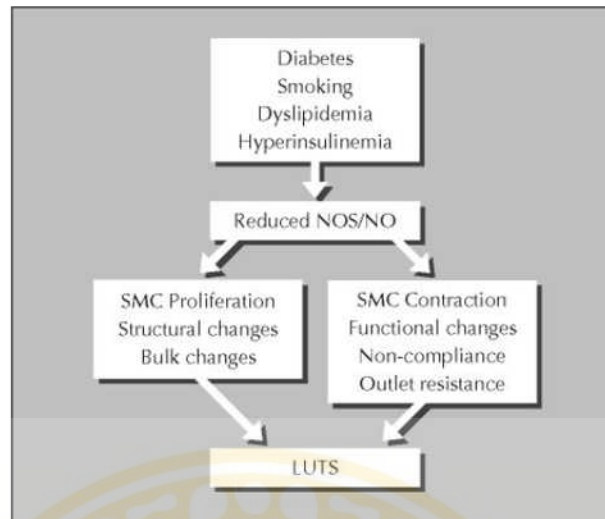
No	Dalam 6 bulan terakhir:	1	2	3	4	5	Nilai
1	Bagaimana anda menilai kepercayaan diri anda untuk dapat melakukan ereksi dan mempertahankannya ?	Sangat rendah	Rendah	Sedang	Tinggi	Sangat tinggi	
2	Ketika anda mendapatkan ereksi setelah adanya rangsangan seksual, seberapa sering ereksi anda cukup keras untuk dapat dimasukkan ke kelamin pasangan ?	Hampir tidak pernah/ Tidak pernah	Beberapa kali (kurang dari setengah)	Kadang-kadang (sekitar setengah)	Biasanya (lebih dari setengah)	Hampir selalu/ Selalu	
3	Ketika anda sedang berhubungan seksual, seberapa sering anda dapat mempertahankan ereksi setelah anda memasukan alat kelamin ke pasangan ?	Hampir tidak pernah/ Tidak pernah	Beberapa kali (kurang dari setengah)	Kadang-kadang (sekitar setengah)	Biasanya (lebih dari setengah)	Hampir selalu/ Selalu	
4	Ketika anda sedang berhubungan seksual, seberapa sulit anda mempertahankan ereksi sampai akhir hubungan seksual ?	Sangat sulit sekali	Sangat sulit	Sulit	Kadang sulit	Tidak sulit	
5	Ketika anda berusaha berhubungan seksual, seberapa sering anda merasa puas ?	Hampir tidak pernah/ Tidak pernah	Beberapa kali (kurang dari setengah)	Kadang-kadang (sekitar setengah)	Biasanya (lebih dari setengah)	Hampir selalu/ Selalu	
TOTAL							

2.7. Hubungan antara DE dan LUTS dan Peran PDE5 Inhibitor

LUTS dan DE sama – sama mempunyai prevalensi yang sama tinggi pada pria usia lanjut. Kedua kondisi tersebut juga merupakan kontributor yang signifikan terhadap kualitas hidup secara keseluruhan. Sejauh ini, ada 4 mekanisme yang telah diajukan yaitu, perubahan derajat *nitric oxide synthase* (NOS)/ nitrit oksida (NO), hiperaktivitas autonomik (AH), jalur rho – kinase dan atherosklerosis pelvis. (10)

Teori penurunan NOS/NO

Dibandingkan prostat normal, produksi NOS/NO menurun pada BPH. Penurunan kadar NOS dan NO ini juga terjadi pada pasien DE yang menghubungkan patofisiologi kedua penyakit. Adanya penurunan kadar NOS dan NO pada jaringan prostat menyebabkan penurunan relaksasi prostat sehingga terjadi perubahan pengaruh neurologis pada fungsi berkemih yang dikenali sebagai LUTS pada BPH. Teori ini juga didukung dengan bukti terbatas di mana pengecatan diaforesis NADPH dan immunohistokimia nNOS jaringan BPH menunjukkan penurunan kualitas, meskipun kaya akan innervasi nitrinergik pada epitel kelenjar, stroma fibromuskular dan pembuluh darah. (10) Selain itu, penelitian dengan menggunakan model in vitro juga mendemonstrasikan efek anti proliferasi pada otot polos prostat pada donor NO (*sodium nitroprusside* (SNP)), peningkatan proliferasi dengan antagonis NO dan efek negatif pada sinyal proliferasi jalur transduksi (protein kinase C) dengan SNP. Pengaruh turunnya NOS/ NO terhadap LUTS dapat dilihat pada gambar 2.5. (10,51)



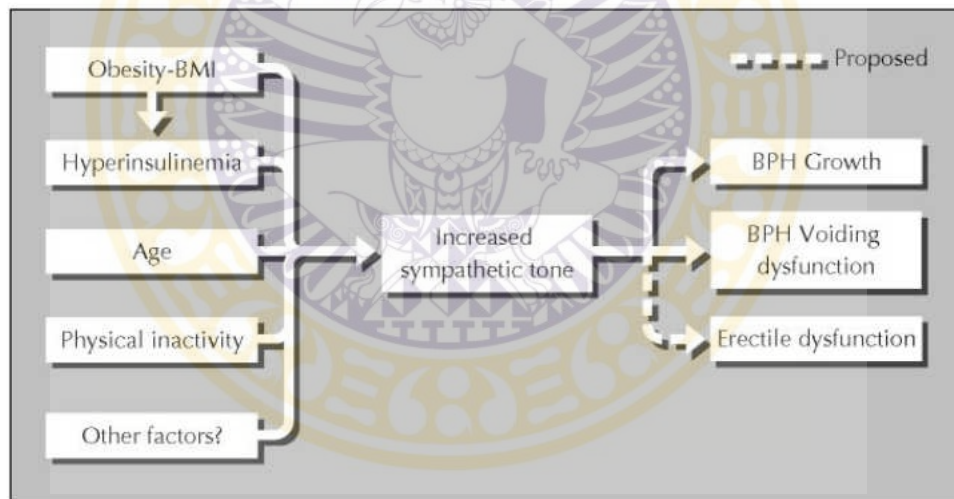
Gambar 2.5. Teori penurunan NOS/ NO pada DE/ LUTS. SMC: smooth muscle cell (10)

Teori perubahan derajat NOS/ NO juga didukung dengan data karakterisasi dan hubungan fungsional *cyclic nucleotide PDE isoenzymes* pada jaringan prostat. Bentuk PDE yang paling sering ditemukan pada jaringan prostat adalah tipe 4 dan 5. (52) NO mengaktifasi guanylate cyclase (GC) terlarut dalam sel otot polos, yang nantinya akan meningkatkan cGMP. Peningkatan cGMP intraseluler bertanggung jawab terhadap relaksasi otot polos dan menyebabkan tumesens. PDE5 inhibitor (PDE5I) mencegah degradasi dan hidrolisis dari cGMP, oleh karena itu mempunyai efek terhadap ereksi dan jaringan lain, termasuk prostat. (53)

Hiperaktivitas autonomik

Hiperaktivitas autonomik (AH), sebuah komponen sindroma metabolik, menunjukkan adanya disregulasi tonus simpatis dan parasimpatis. (53) Model tikus menunjukkan efek pertumbuhan prostat dan diferensiasi melalui manipulasi aktivitas autonomik. (54) Jenis tikus khusus yang menderita hipertensi spontan (*spontaneously*

hypertensive rats/ SHR) dan mengalami peningkatan aktivitas autonomik, hiperplasia prostat dan DE menunjukkan perbaikan gejala DE setelah pengobatan agresif terhadap hipertensinya. (55) Model tikus hiperlipidemia mengalami pembesaran prostat, overaktivitas buli dan DE secara simultan setelah diberi diet tinggi lemak. (56) Namun hingga saat ini masih belum jelas apakah peningkatan LUTS dan DE adalah hasil dari peningkatan aktivitas sentral akibat sensitivitas terhadap sinyal perifer atau sebuah konsekuensi dari perubahan fungsi buli/ penis itu sendiri terhadap peningkatan aktivitas sentral. (gambar 2.6). (10)



Gambar 2.6. Teori hiperaktivitas autonomik dan hubungannya dengan LUTS, BPH dan DE. BMI: indeks massa tubuh (10)

Derajat relaksasi otot polos ditentukan oleh keseimbangan antara tonus simpatis dan parasimpatis dalam sel otot polos buli maupun prostat. Norepinefrin yang dilepas dari ujung terminal saraf simpatis beserta endothelin dan prostaglandin (PG) F2-alfa dari endotel akan mengaktifkan reseptor pada sel otot polos. (53) PDE5I

akhir – akhir ini terbukti mampu menurunkan tonus prostat yang dikembangkan dalam jaringan terisolasi dengan norepinefrin dan meningkatkan kadar cGMP. (57) Pembawa pesan kedua seperti PGF₂-alfa dan endothelin nampaknya juga dipengaruhi oleh PDE5I. (58)

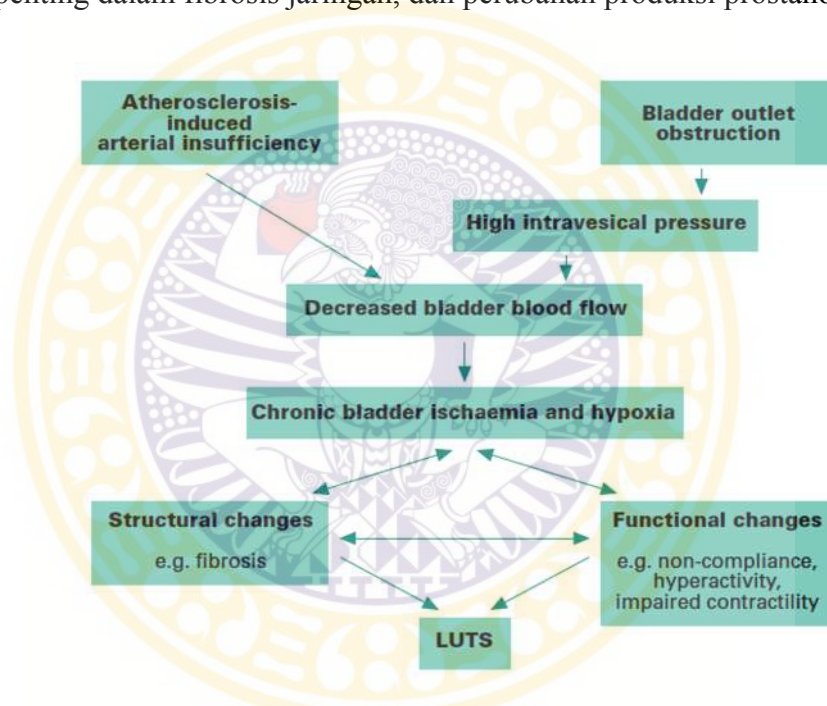
Aktivasi Rho – kinase (Rk)

Relaksasi dan kontraksi otot polos umumnya dibahas melalui mekanisme bergantung kalsium, sedangkan jalur alternatif melalui aktivasi Rk tidak bergantung kalsium. (53) RhoA, sebuah protein G kecil, dan target dibawahnya, Rk, kemungkinan adalah mediator α - adrenergik dan endothelin – 1 (ET-1) yang memicu terjadinya kontraksi otot polos. (59) Oleh karena itu, peningkatan regulasi jalur RhoA/ Rk ke atas dapat mengakibatkan berkurangnya relaksasi otot polos, perubahan komplians buli dan menyebabkan LUTS. Hal ini juga berarti inhibisi jalur ini juga dapat memberikan alternatif untuk pengembangan obat LUTS. Peran PDE5I untuk meringankan difungsi akibat induksi Rk dapat melibatkan beberapa jalur: aktivasi NO dari eNOS dan menghambat perubahan norepinefrin dan endothelin seperti dalam teori AH. (53)

Atherosclerosis pelvis

Secara garis besar, mekanisme atherosclerosis dalam menyebabkan LUTS dapat dilihat dalam gambar 2.7. Atherosclerosis dan *bladder outlet obstruction* (BOO) dapat menyebabkan iskemia buli, sehingga berujung pada perubahan

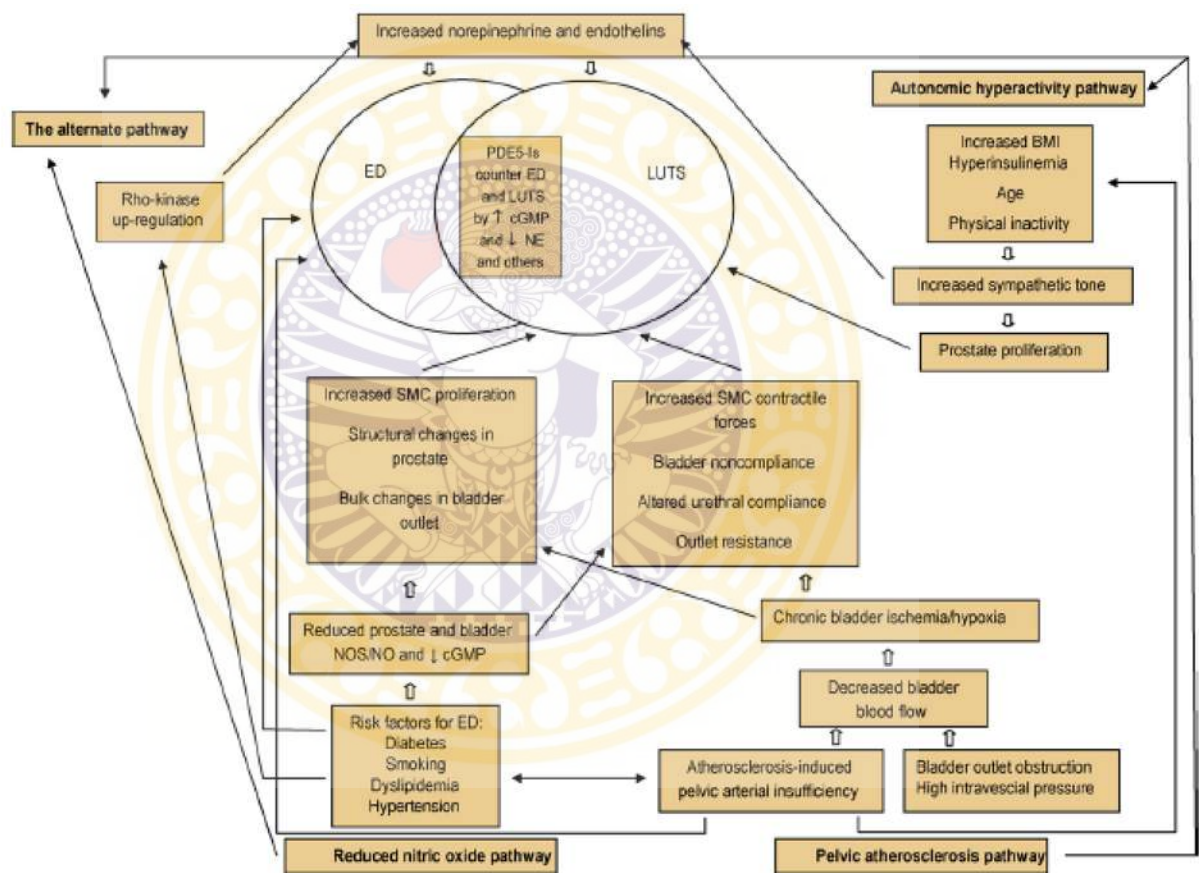
struktural dan fungsional serta menyebabkan LUTS. Apabila dua kejadian tersebut terjadi bersama-sama maka proses iskemia yang terjadi akan lebih berat dan memperburuk perubahan struktur dan fungsional buli. Mekanisme yang diperkirakan terlibat antara lain adanya hipoksia yang diinduksi ekspresi berlebih dari *transforming growth factor* $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), suatu sitokin yang berperan sebagai mediator penting dalam fibrosis jaringan, dan perubahan produksi prostanoid. (60)



Gambar 2.7. Mekanisme aterosklerosis dalam menyebabkan LUTS (60)

Atheroklerosis pada prostat, penis dan buli juga dianggap sebagai mekanisme yang menghubungkan ketiga teori lainnya karena proses aterosklerosis dapat menurunkan sinyal NO, meningkatkan regulasi RhoA/ RK ke atas dan merupakan komponen sindroma metabolik dan hiperaktivitas autonomik. Beberapa faktor risiko terhadap DE dan aterosklerosis seperti hipertensi, merokok, hiperkolesterolemia dan

diabetes mellitus juga mempengaruhi LUTS. (61) Dalam penelitian menggunakan tikus hipertensi (SHR), pemberian vardenafil dapat mengurangi hipoksia buli yang terjadi pada SHR, sehingga memberikan evidens bahwa selain berperan dalam relaksasi dinding otot, PDE5I nampaknya mempunyai efek positif terhadap peningkatan perfusi darah kandung kemih. (62)



Gambar 2.8. Hubungan antara DE dan LUTS. (53)

Gambar 2.8 merupakan rangkuman dari 4 teori yang menghubungkan DE dengan LUTS. Seperti yang terlihat pada gambar, keempat mekanisme tersebut dapat berbagi jalur dan etiologi. PDE5I dapat memperbaiki DE dan LUTS dalam beberapa titik dengan meningkatkan cGMP dan menghambat efek pembawa pesan kedua. (53)

2.8. Tadalafil

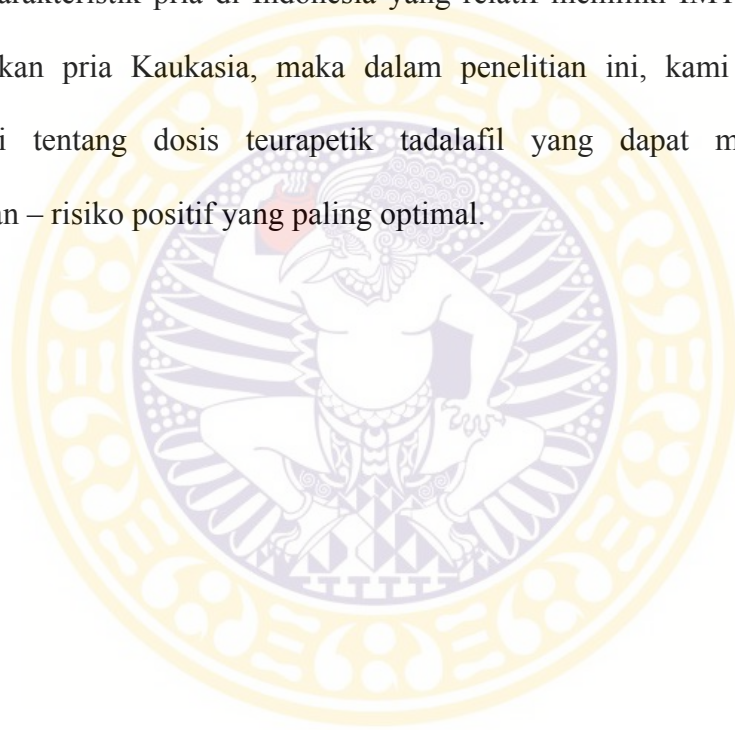
Tadalafil merupakan suatu PDE5I yang efektif sebagai terapi DE. Waktu paruh tadalafil adalah 17,5 jam dengan konsentrasi *steady state* plasma dicapai 5 hari setelah dosis sehari sekali. (63) PDE5I akan meningkatkan cGMP dan menurunkan tonus otot polos jaringan prostat. (53) Peningkatan cGMP juga terbukti mempunyai efek anti proliferasi pada kultur otot polos prostat pada manusia. (51)

McVary et al. meneliti efikasi dan keamanan pemberian tadalafil sekali sehari untuk BPH LUTS. Setelah 4 minggu periode *single-blind, placebo run-in*, 281 pria dengan LUTS sedang hingga berat dikelompokkan secara acak menjadi 2 kelompok yaitu kelompok dengan pemberian tadalafil 5 mg perhari selama 6 minggu diikuti dengan peningkatan dosis menjadi 20 mg selama 6 minggu dan kelompok dengan pemberian plasebo selama 12 minggu. Mereka melaporkan bahwa tadalafil memperbaiki *International Prostate Symptom Score* secara bermakna dari *baseline* pada minggu ke-6 (5 mg tadalafil 2.8 vs placebo 1.2) dan minggu ke-12 (5/20 mg tadalafil 3.8 vs placebo 1.7). Skor IPSS dan IIEF mengalami perbaikan secara signifikan pada 56% pria dengan LUTS yang aktif secara seksual dan mengalami disfungsi ereksi. Perubahan parameter uroflowmetri hampir sama antara kelompok dengan pemberian tadalafil dan plasebo. Efek samping segera yang paling banyak dilaporkan ($\geq 2\%$) adalah “peningkatan ereksi,” dispepsia, nyeri punggung, sakit kepala, nasofaringitis dan ISPA (masing-masing 5.1% atau kurang). Tidak didapatkan perubahan *post-void residual volume* pada kelompok dengan pemberian tadalafil. (63)

Porst et al meneliti efikasi pemberian tadalafil satu kali sehari dalam memperbaiki DE dan BPH – LUTS. Sebanyak 581 pria dengan usia ≥ 45 tahun dibagi menjadi 5 kelompok dan dilakukan randomisasi menjadi kelompok plasebo, tadalafil 2,5 mg, 5mg, 10 mg dan 20 mg selama 12 minggu. Hasilnya didapatkan perbaikan domain IIEF – EF secara bermakna pada seluruh kelompok tadalafil bila dibandingkan dengan plasebo ($p < 0,001$). Seluruh kelompok tadalafil juga mengalami perbaikan IPSS secara bermakna ($p < 0,05$) bila dibandingkan dengan plasebo. Perubahan Q_{max} dan PVR tidak bermakna secara statistik. (15)

Roehrborn et al melakukan penelitian terhadap 1.058 pria dengan BPH – LUTS. Pria tersebut secara acak dimasukkan dalam 5 kelompok yaitu kelompok plasebo dan kelompok tadalafil (2,5 mg, 5mg, 10 mg dan 20 mg) dan diberi perlakuan satu kali sehari selama 12 minggu. Hasil menunjukkan bahwa kelompok tadalafil 2,5 mg mengalami perbaikan IPSS subskor obstruktif dan domain IIEF – EF, dimana perbaikan domain IIEF – EFnya membaik pada pasien seksual aktif yang sebelumnya mempunyai riwayat DE. Perbaikan IPSS baik subskor obstruktif, iritatif maupun kualitas hidup, *benign prostate hyperplasia impact index*, *global assessment question* dan domain IIEF – EF terjadi secara signifikan pada kelompok tadalafil 5, 10 dan 20 mg. Perbedaan terhadap Q_{max} tidak bermakna secara statistik dan pengobatan terhadap *adverse event* pada kelompok tadalafil tidaklah sering terjadi. Dari studi ini, mereka menganjurkan penggunaan tadalafil 5 mg untuk mendapatkan profil keuntungan – risiko yang positif. (14)

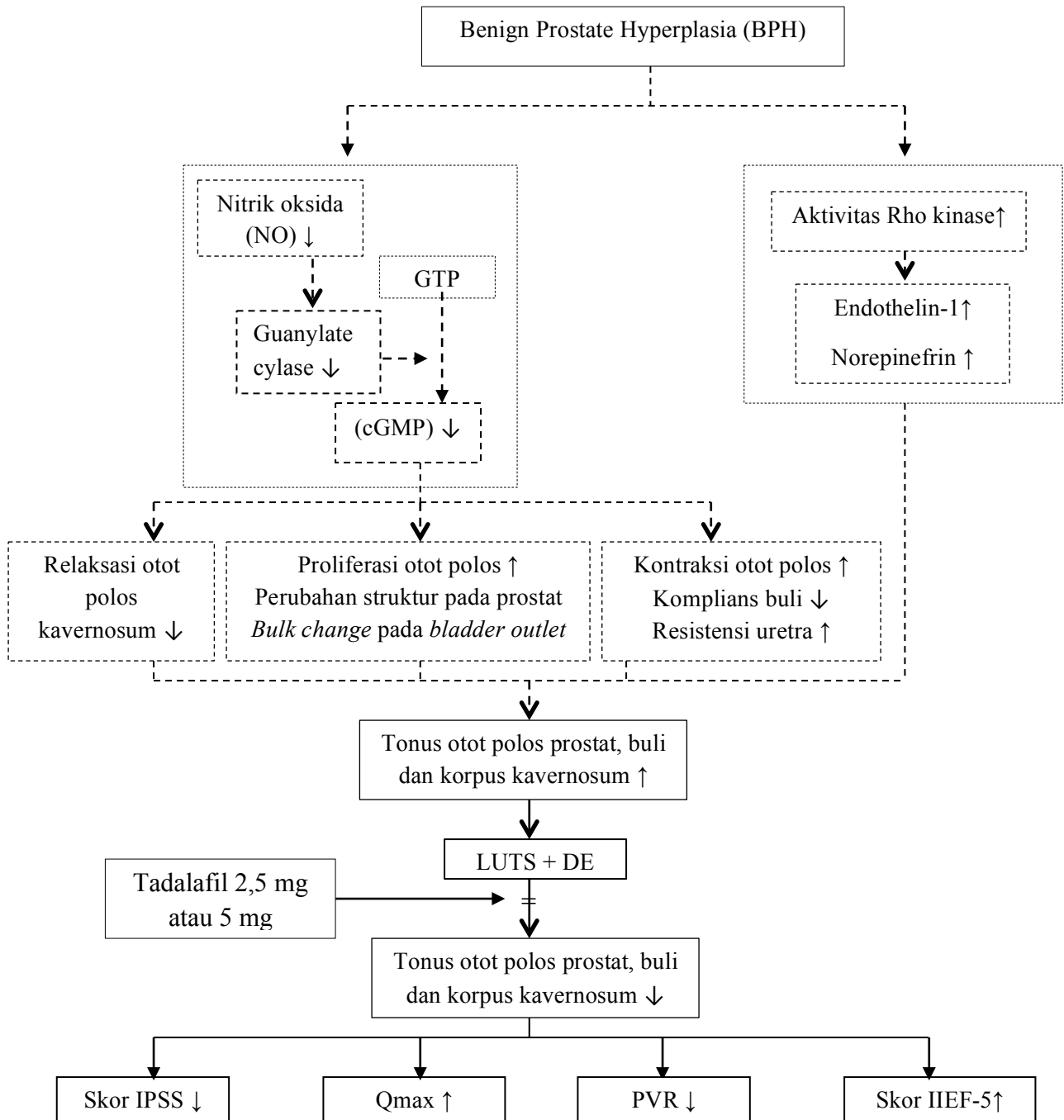
Hingga saat ini, tadalafil 5 mg satu kali sehari adalah satu-satunya PDE5I yang dilisensi secara resmi untuk pengobatan LUTS pada pria baik dengan maupun tanpa disertai DE. (7) Akan tetapi, penelitian meta – regresi menunjukkan bahwa pria dengan usia lebih muda, indeks massa tubuh (IMT) lebih rendah dan LUTS yang lebih berat merupakan kandidat terbaik untuk mendapat terapi dengan PDE5I. (16) Dengan karakteristik pria di Indonesia yang relatif memiliki IMT lebih rendah bila dibandingkan pria Kaukasia, maka dalam penelitian ini, kami ingin melakukan investigasi tentang dosis terapeutik tadalafil yang dapat memberikan profil keuntungan – risiko positif yang paling optimal.



BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Skema kerangka konseptual penelitian.

----- : Tidak Diteliti
----- : Diteliti

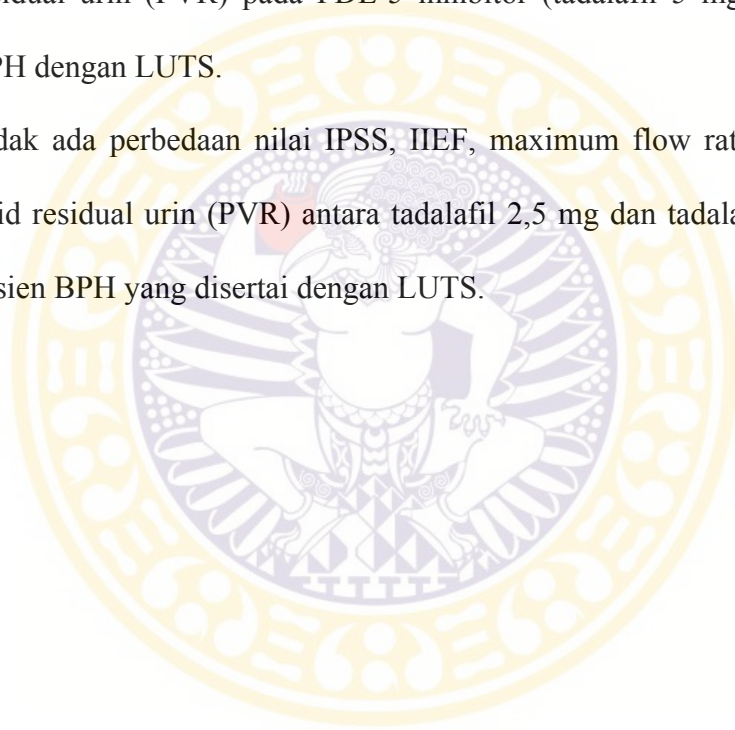
3.2. Keterangan Kerangka Konseptual Penelitian

Pembesaran prostat jinak (BPH) menyebabkan timbulnya gejala *lower urinary tract symptoms* (LUTS) akibat berkurangnya nitrit oksida (NO) akan menyebabkan berkurangnya dan peningkatan aktivitas Rho-kinase. Berkurangnya kadar nitrit oksida akan menyebabkan penurunan kadar cGMP, akibatnya proliferasi otot polos meningkat, perubahan struktur pada prostat dan *bulk change* pada *bladder outlet*. Selain itu, penurunan kadar cGMP juga akan mengakibatkan berkurangnya relaksasi otot polos kavernosum, meningkatnya kontraksi otot polos daerah prostat, menurunnya komplians buli dan meningkatnya resistensi uretra. Keseluruhan proses tersebut akan menyebabkan peningkatan tonus otot polos prostat, buli dan kavernosum. Dengan ditambah adanya peningkatan aktivitas Rho – kinase yang disertai peningkatan kadar endothelin-1/ norepinefrin, keseluruhan proses tersebut akan menyebabkan kejadian LUTS dan disfungsi ereksi (DE).

PDE5I (tadalafil) menghambat degradasi GTP menjadi GMP sehingga terjadi peningkatan jumlah cGMP intrasel yang mengakibatkan terjadinya relaksasi otot polos. Penelitian ini menilai efek pemberian monoterapi tadalafil 2,5 mg dan 5 mg terhadap peningkatan nilai IPSS, maximum flow rate (Q_{max}) dan post void residual urin (PVR) terhadap pasien BPH dengan LUTS.

3.3. Hipotesis Penelitian

- 3.3.1. Terjadi perbaikan nilai IPSS, IIFF, maximum flow rate (Q_{max}) dan post void residual urin (PVR) pada PDE-5 inhibitor (tadalafil 2,5 mg) terhadap pasien BPH dengan LUTS.
- 3.3.2. Terjadi perbaikan nilai IPSS, IIEF, maximum flow rate (Q_{max}) dan post void residual urin (PVR) pada PDE-5 inhibitor (tadalafil 5 mg) terhadap pasien BPH dengan LUTS.
- 3.3.3. Tidak ada perbedaan nilai IPSS, IIEF, maximum flow rate (Q_{max}) dan post void residual urin (PVR) antara tadalafil 2,5 mg dan tadalafil 5 mg terhadap pasien BPH yang disertai dengan LUTS.



BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan desain penelitian pre post test control group design dengan pengukuran variabel dilakukan sebelum perlakuan dan minggu ke-4 setelah perlakuan.

4.2. Populasi Sampel dan Besar Sampel

4.2.1. Populasi

Populasi penelitian adalah penderita yang didiagnosis menderita *benign prostatic hyperplasia* (BPH) dengan *lower urinary tract symptoms* (LUTS) di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

4.2.2. Kriteria Inklusi dan Eksklusi Sampel

4.2.2.1. Kriteria Inklusi

1. Penderita pria yang didiagnosis BPH yang dengan pemeriksaan IPSS didapatkan LUTS dan pada colok dubur didapatkan pembesaran prostat, dengan rentang usia > 45 tahun hingga 75 tahun.
2. PSA < 4 ng/dl; Bila hasil biopsi prostat tidak menunjukkan keganasan pada PSA > 4 – 10 ng/dl dengan PSAD $\geq 0,15$ ng/ml² atau pada PSA > 10 ng/dl.

3. *Maximum flow rate* (Q_{\max}) kurang dari 15 ml/ detik dengan volume kencing lebih dari 150 cc pada pemeriksaan uroflowmetri.
4. Pemeriksaan darah rutin, faal hemostasis, gula darah, fungsi ginjal, fungsi hepar dan elektrolit normal.
5. Bersedia mengikuti dan menandatangani persetujuan tindakan.

4.2.2.2. Kriteria Eksklusi

1. Pasien yang terbukti menderita keganasan prostat.
2. Pernah operasi radikal prostatektomi atau operasi pelvis lainnya.
3. Pasien yang pernah atau sedang mengkonsumsi obat – obatan untuk BPH.
4. Kondisi neurologis yang mempengaruhi fungsi buli (neurogenik bladder)
5. Riwayat instrumentasi traktus urinarius, retensi urin, batu buli atau striktur urethra
6. Pasien dengan PVR lebih dari 100 ml
7. Pasien dengan riwayat penyakit jantung termasuk penyakit arteri koroner
8. Pasien dengan komorbid penyakit ginjal
9. Pasien dengan komorbid penyakit hati berat
10. Pasien dengan komorbid penyakit diabetes mellitus
11. Pasien yang mengkonsumsi senyawa nitrat

4.2.2.3. Kriteria Drop Out

1. Penderita tidak bersedia melanjutkan protokol penelitian

2. Penderita tidak kontrol untuk evaluasi setelah pemberian obat.

4.2.3. Besar Sampel

Jumlah sampel dihitung berdasarkan rumus besar sampel untuk penelitian eksperimental adalah :

$$n = \frac{(Z_{\frac{1}{2}\alpha} + Z\beta)^2 \cdot \tau^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}, \text{ dengan}$$

$$Z_{\frac{1}{2}\alpha} 0,05 = 1,96$$

$$Z\beta 0,10 = 1,28$$

τ^2 = Simpangan baku rerata perubahan IPSS pasien BPH - LUTS pada pemberian tadalafil 2,5 mg (15)

μ_1 = Rerata perubahan IPSS pasien BPH - LUTS pada pemberian tadalafil 2,5 mg (15)

μ_2 = Rerata perubahan IPSS pasien BPH - LUTS pada pemberian tadalafil 5 mg (14)

$$n = \frac{(1,96 + 1,28)^2 \cdot 0,8^2}{(-3,6 - (-4,87))^2} = \frac{6,72}{1,44} = 4,66 \sim 5$$

Didapatkan besar sampel pada tiap kelompok (n) yang diperlukan adalah 5 orang.

Untukantisipasi pasien yang *dropout* jumlah sampel yang kami ambil pada masing-masing kelompok adalah 8 orang.

4.3. Variabel Penelitian

1. Variabel bebas: *PDE-5 inhibitor* (tadalafil 2,5 mg dan 5 mg)

2. Variabel tergantung : Nilai *IPSS*, *IIEF*, *maximum flow rate* (Q_{max}) dan *post void residual urin* (*PVR*)
3. Variabel kendali: Penderita BPH dengan LUTS

4.4. Definisi Operasional

1. **BPH:** suatu neoplasma jinak yang mengenai kelenjar prostat dan mempunyai volume lebih besar daripada 20 cc dapat menimbulkan manifestasi klinis berupa gejala LUTS maupun retensi urin
2. **LUTS:** keluhan pada saluran kemih bawah yang terdiri atas gejala obstruktif dan iritatif yang dinilai dengan skor IPSS
3. **IPSS:** *International Prostate Symptom Score*, sistem skoring untuk menilai secara subjektif tingkat keparahan keluhan pada saluran kemih bawah, dapat diisi dengan dibantu ataupun didampingi dokter bila pasien ada yang kurang jelas dengan kuisioner. Dari skor MSS dikelompokkan gejala LUTS dalam 3 derajat, yaitu LUTS ringan (skor 0-7), sedang (skor 8-19) dan berat (skor 20-35).
4. **Disfungsi ereksi:** ketidakmampuan mencapai atau mempertahankan ereksi yang cukup untuk mencapai kepuasan seksual
5. **IIEF-5:** *The International Index of Erectile Function-5* yang diisi oleh pasien dengan dibantu ataupun didampingi dokter bila pasien ada yang kurang jelas dengan kuisioner, ada 5 pertanyaan yang diajukan ke pasien dengan seksual aktif (dalam 6 bulan terakhir) dengan interpretasi disfungsi ereksi sebagai berikut:

DE berat (5 – 7), sedang (8 – 11), ringan – sedang (12 – 16), ringan (17 – 21) dan normal (22 – 25).

6. **Maximum flow rate (Q_{max}):** kecepatan aliran kencing yang maksimal, dengan satuan ml/detik. Alat untuk mengukurnya adalah uroflowmetri, yaitu suatu alat elektronik yang mampu merekam pancaran miksi. Hasil uroflowmetri dapat diterima bila volume kencing lebih dari 150 cc.
7. **Post void residual urine (PVR):** volume cairan yang tetap berada dalam buli segera setelah berakhirnya proses miksi. Diukur dengan alat ultrasonografi transabdominal.
8. **TRUS:** *Transrectal ultrasonography*, alat diagnostik radiologi dengan menggunakan gelombang ultrasonik melalui dubur penderita untuk mengukur volume prostat. Satuan yang dipakai untuk volume prostat adalah gram
9. **PDE5 inhibitor:** molekul sintetis yang menghambat degradasi PDE5 pada cGMP, sehingga meningkatkan konsentrasi cGMP intrasel dan mengakibatkan relaksasi otot polos. Preparat yang digunakan adalah tadalafil dengan dosis 2,5 mg dan 5 mg.

4.5. Pelaksanaan Penelitian

Pasien BPH dengan LUTS yang telah dibuktikan dengan pemeriksaan klinis, secara anamnesis menggunakan skor IPSS dan IIEF, dilakukan pemeriksaan uroflowmetri dan TRUS biopsi. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi maupun eksklusi dan bersedia mengikuti alur penelitian kemudian dibagi kedalam 2 kelompok perlakuan, yaitu:

1. Kelompok I: penderita BPH dengan LUTS yang diberikan tadalafil 2,5 mg
2. Kelompok II: penderita BPH dengan LUTS yang diberikan tadalafil 5 mg

Keseluruhan penderita mendapat perlakuan selama 4 minggu, dievaluasi sebelum dan setelah perlakuan.

4.6. Uji Statistik

Data dan hasil penelitian yang telah dicatat, dikumpulkan dan diolah dengan program SPSS. Uji statistik yang digunakan adalah uji beda. Uji parametrik maupun nonparametrik tergantung pada normalitas distribusi data dan homogenitas data.

4.7. Uji Normalitas Data

Pengujian normalitas data dilakukan pada seluruh data yang akan diuji. Pengujian normalitas data dilakukan dengan menggunakan uji Shapiro - Wilk. Kriteria pengujian normalitas data adalah sebagai berikut:

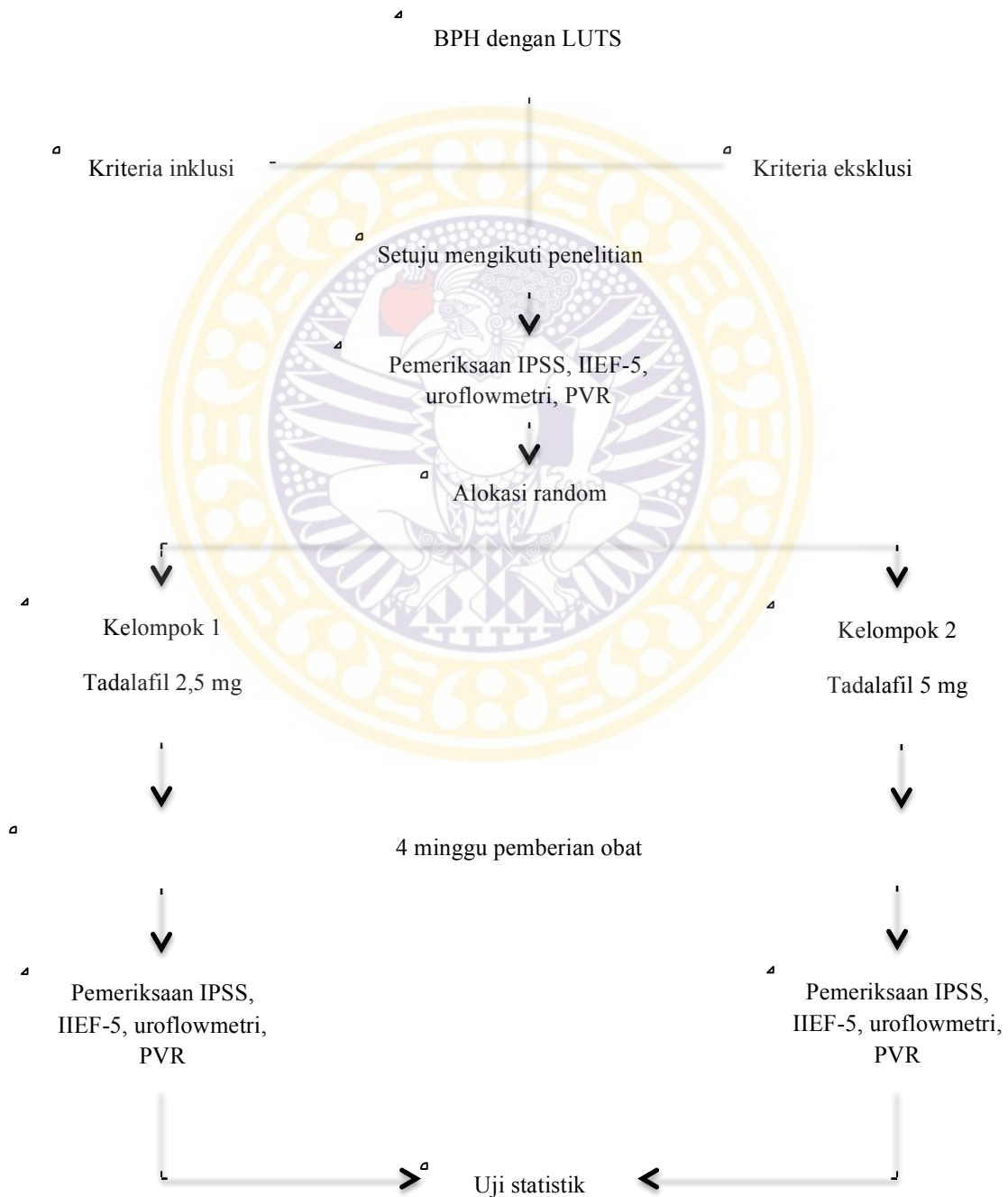
1. Jika signifikansi (p) lebih besar dari 0,05 ($p > 0,05$) maka data berdistribusi normal
2. Jika signifikansi (p) lebih kecil dari 0,05 ($p < 0,05$) maka data berdistribusi tidak normal

Sebelum dilakukan pengujian ANOVA dilakukan uji homogenitas data. Kriteria pengujian homogenitas data adalah sebagai berikut:

1. Jika nilai signifikansi uji Levene diatas 0,05 maka data kedua kelompok homogen

2. Jika nilai signifikansi uji Levene dibawah 0,05 maka data kedua kelompok tidak homogen.

4.8. Alur Penelitian



4.9. Tempat dan Waktu Penelitian

4.9.1. Tempat Penelitian

1. Pemeriksaan pasien, skor IPSS dan IIEF dilakukan di Poliklinik Urologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
2. Pemeriksaan uroflowmetri, PVR dilaksanakan di IIU RSUD Dr. Soetomo

4.9.2. Waktu Penelitian

September 2016 – Oktober 2016

4.10. Biaya Penelitian

1. Biaya alat tulis : Rp 500.000,-
2. Biaya korespondensi : Rp 500.000,-
3. Operasional Penelitian : Rp 1.000.000,-
4. Biaya pembelian bahan/obat
 - Tadalafil 2,5 mg 224 butir x Rp 34.800,- : Rp 7.795.200,-
 - Tadalafil 5 mg 224 butir x Rp 34.800,- : Rp 7.795.200,-
5. Uroflowmetri tiap pasien = 2 x (sebelum dan setelah terapi)

Biaya uroflowmetri per pasien = 2 x Rp 250.000

Total biaya uroflowmetri = 16 pasien x Rp 240.000,- : Rp 3.840.000,-

Total Biaya : Rp 21.430.400,-

4.10. Organisasi Penelitian

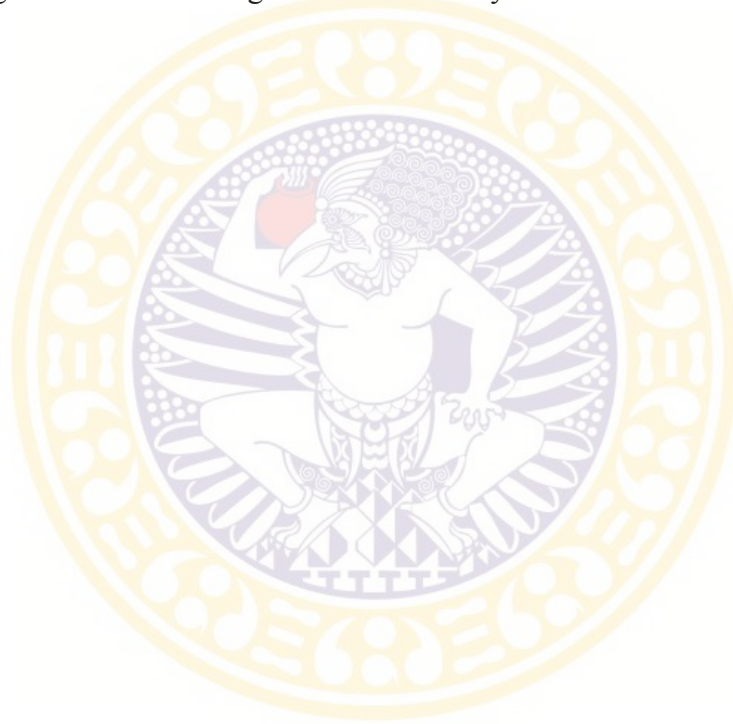
Peneliti : Anugrah Dianfitriai

Pembimbing : Lukman Hakim

Fikri Rizaldi

Budiono

Pendukung : PPDS-I Urologi FK Unair dan karyawan



BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1. Karakteristik Sampel Penelitian

5.1.1. Usia

Rerata usia pasien yang menjadi sampel penelitian pada kelompok tadalafil 2,5 mg adalah 64,38 tahun dengan usia termuda 50 tahun dan usia tertua 75 tahun. Rerata usia pada kelompok tadalafil 5 mg adalah 62,25 tahun dengan usia termuda 48 tahun dan usia tertua 72 tahun. Setiap kelompok mempunyai distribusi normal dengan nilai p kelompok 1 dan 2 berturut – turut adalah 0,667 dan 0,500 pada uji Shapiro – Wilk. Uji homogenitas menunjukkan data bersifat homogen, dengan nilai signifikansi pada uji Levene adalah 0,487 ($p > 0,05$). Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara usia penderita di kedua kelompok dengan nilai $p > 0,05$ pada uji t tidak berpasangan (tabel 5.1).

Tabel 5.1. Deskripsi Usia Sampel Penelitian

Kelompok	n	Mean	SD	p
Tadalafil 2,5 mg	8	64,38	7,41	0,607
Tadalafil 5 mg	8	62,25	8,70	

5.1.2. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Rerata IMT yang menjadi sampel penelitian pada kelompok tadalafil 2,5 mg adalah 25,21 kg/cm² dengan IMT terendah 19,53 kg/cm² dan IMT tertinggi 29,05 kg/cm². Rerata IMT pada kelompok tadalafil 5 mg adalah 24,74 kg/cm² dengan IMT

terendah 20,95 kg/cm² dan IMT tertinggi 29,38 kg/cm². Setiap kelompok mempunyai distribusi normal dengan nilai p kelompok 1 dan 2 berturut – turut adalah 0,426 dan 0,363 pada uji Shapiro – Wilk. Uji homogenitas menunjukkan data bersifat homogen, dengan nilai signifikansi pada uji Levene adalah 0,812 ($p > 0,05$). Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara IMT penderita di kedua kelompok dengan nilai $p > 0,05$ pada uji t tidak berpasangan (tabel 5.2).

Tabel 5.2. Deskripsi IMT (kg/cm²) Sampel Penelitian

Kelompok	n	Mean	SD	p
Tadalafil 2,5 mg	8	25,21	3,37	0,776
Tadalafil 5 mg	8	24,74	3,12	

5.1.3. Volume Prostat

Rerata volume prostat pada kelompok tadalafil 2.5 mg yaitu 41.08 ml dengan volume terkecil 24.3 ml dan volume terbesar 71.1 ml. Pada kelompok dengan pemberian tadalafil 5 mg rerata volume prostat adalah 41.38 ml dengan volume terkecil 23 ml dan volume terbesar 76.2 ml. Setiap kelompok mempunyai distribusi normal dengan nilai p kelompok 1 dan 2 berturut – turut adalah 0,305 dan 0,06 pada uji Shapiro – Wilk. Uji homogenitas menunjukkan data bersifat homogen, dengan nilai signifikansi pada uji Levene adalah 0,452 ($p > 0,05$). Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara volume prostat penderita di kedua kelompok dengan nilai $p > 0,05$ pada uji t tidak berpasangan (tabel 5.3).

Tabel 5.3. Deskripsi Volume Prostat (ml) Sampel Penelitian

Kelompok	n	Rerata	SD	p
Tadalafil 2,5 mg	8	41,08	15,34	0,974
Tadalafil 5 mg	8	41,38	19,96	

5.1.4. PSA

Rerata nilai PSA pada kelompok tadalafil 2,5 mg adalah 4.09 ug/dl dengan nilai terendah 0.16 ng/ml dan nilai tertinggi 9.94 ng/ml. Pada kelompok dengan pemberian tadalafil 5 mg rerata nilai PSA adalah 3,83 ug/dl dengan nilai terendah 0,91 ng/ml dan nilai tertinggi 8,57 ng/ml. Setiap kelompok mempunyai distribusi normal dengan nilai p kelompok 1 dan 2 berturut – turut adalah 0,395 dan 0,472 pada uji Shapiro – Wilk. Uji homogenitas menunjukkan data bersifat homogen, dengan nilai signifikansi pada uji Levene adalah 0,476 ($p > 0,05$). Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara nilai PSA penderita di kedua kelompok dengan nilai $p > 0,05$ pada uji t tidak berpasangan (tabel 5.4).

Tabel 5.4. Deskripsi Nilai PSA (ng/ml) Sampel Penelitian

Kelompok	n	Rerata	SD	p
Tadalafil 2,5 mg	8	4,09	3,34	0,862
Tadalafil 5 mg	8	3,83	2,50	

5.1.5. Skor IPSS

Rerata skor IPSS pasien yang menjadi sampel penelitian pada kelompok tadalafil 2,5 mg adalah 14,0 dengan nilai terkecil 9 dan nilai terbesar 22. Rerata IPSS pasien pada kelompok tadalafil 5 mg adalah 19,13 dengan nilai terkecil 9 dan nilai

terbesar 29. Setiap kelompok mempunyai distribusi normal dengan nilai p kelompok 1 dan 2 berturut – turut adalah 0,330 dan 0,751 pada uji Shapiro – Wilk. Uji homogenitas menunjukkan data bersifat homogen, dengan nilai signifikansi pada uji Levene adalah 0,199 ($p > 0,05$). Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara nilai IPSS penderita di kedua kelompok dengan nilai $p > 0,05$ pada uji t tidak berpasangan (tabel 5.5).

Tabel 5.5. Deskripsi Skor IPSS Sampel Penelitian

Kelompok	n	Rerata	SD	p
Tadalafil 2,5 mg	8	14,0	4,14	0,084
Tadalafil 5 mg	8	19,13	6,49	

5.1.6. Kualitas Hidup

Rerata nilai kualitas hidup pasien yang menjadi sampel penelitian pada kelompok tadalafil 2,5 mg adalah 3,75 dengan nilai terkecil 3 dan nilai terbesar 5. Rerata nilai kualitas hidup pasien pada kelompok tadalafil 5 mg adalah 4,25 dengan nilai terkecil 3 dan nilai terbesar 5. Kedua kelompok mempunyai distribusi data yang normal dengan nilai p kelompok 1 dan 2 berturut – turut adalah 0,056 dan 0,056 pada uji Shapiro – Wilk. Uji homogenitas menunjukkan data bersifat homogen, dengan nilai signifikansi pada uji Levene adalah 1,00 ($p > 0,05$). Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara nilai IPSS penderita di kedua kelompok dengan nilai $p > 0,05$ pada uji t tidak berpasangan (tabel 5.6).

Tabel 5.6. Deskripsi Skor Kualitas Hidup Sampel Penelitian

Kelompok	n	Rerata	SD	p
Tadalafil 2,5 mg	8	3,75	0,71	0,179
Tadalafil 5 mg	8	4,25	0,71	

5.1.7. Skor IIEF-5

Rerata skor IIEF-5 pada kelompok tadalafil 2,5 mg adalah 12,25 dengan skor terendah 5 dan skor tertinggi 17, sedangkan rerata skor IIEF-5 pasien pada kelompok tadalafil 5mg adalah 13,25 dengan skor terendah 6 dan tertinggi 20. Setiap kelompok mempunyai distribusi normal dengan nilai p kelompok 1 dan 2 berturut – turut adalah 0,206 dan 0,707 pada uji Shapiro – Wilk. Uji homogenitas menunjukkan data bersifat homogen, dengan nilai signifikansi pada uji Levene adalah 0,920 ($p > 0,05$). Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara nilai IIEF-5 penderita di kedua kelompok dengan nilai $p > 0,05$ pada uji t tidak berpasangan (tabel 5.7).

Tabel 5.7. Deskripsi Skor IIEF-5 Sampel Penelitian

Kelompok	n	Rerata	SD	p
Tadalafil 2,5 mg	8	12,25	4,62	0.669
Tadalafil 5 mg	8	13,25	4,53	

5.1.8. *Qmax* dan *Voided Volume* Uroflometri

Rerata *Qmax* pada kelompok tadalafil 2,5 mg adalah 11,11 ml/detik dengan rerata *voided volume* 186,25 ml, nilai *Qmax* terendah 6,6 ml/detik dan tertinggi 14,8 ml/dtk. Rerata *Qmax* pada kelompok tadalafil 5 mg adalah 9,59 ml/dtk dengan rerata *voided volume* 264,13 mL Nilai *Qmax* terendah 4.7 ml/dtk dan tertinggi 14,4 ml/dtk.

Setiap kelompok mempunyai distribusi normal dengan nilai p kelompok 1 dan 2 berturut – turut adalah 0,329 dan 0,626 pada uji Shapiro – Wilk. Uji homogenitas menunjukkan data bersifat homogen, dengan nilai signifikansi pada uji Levene adalah 0,851 ($p > 0,05$). Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara nilai IPSS penderita di kedua kelompok dengan nilai $p > 0,05$ pada uji t tidak berpasangan (tabel 5.8).

Tabel 5.8. Deskripsi Nilai Qmax (ml/detik) Sampel Penelitian

Kelompok	n	Rerata	SD	p
Tadalafil 2,5 mg	8	11,11	3,20	0,360
Tadalafil 5 mg	8	9,59	3,25	

5.1.9. PVR

Rerata *post void residual* urin (PVR) pada kelompok tadalafil 2,5 mg adalah 38,22 mL dengan PVR terendah 12,15 ml dan tertinggi 92,3 ml. Rerata PVR pada kelompok tadalafil 5 mg adalah 60,52 mL dengan PVR terendah 12,6 ml dan tertinggi 95 ml. Setiap kelompok mempunyai distribusi normal dengan nilai p kelompok 1 dan 2 berturut – turut adalah 0,148 dan 0,212 pada uji Shapiro – Wilk. Uji homogenitas menunjukkan data bersifat homogen, dengan nilai signifikansi pada uji Levene adalah 0,420 ($p > 0,05$). Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara nilai IPSS penderita di kedua kelompok dengan nilai $p > 0,05$ pada uji t tidak berpasangan (tabel 5.9).

Tabel 5.9. Deskripsi nilai PVR (ml) Sampel Penelitian

Kelompok	n	Rerata	SD	p
Tadalafil 2,5 mg	8	38,22	28,60	0,170
Tadalafil 5 mg	8	60,52	32,89	

5.1.10. Rangkuman Karakteristik Sampel Penelitian

Rangkuman perbandingan karakteristik pasien yang menjadi sampel dalam penelitian ini disajikan pada tabel 5.10. Analisa statistik yang dilakukan untuk menguji berbagai variabel penelitian tersebut menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan karakteristik yang bermakna secara statistik antara kelompok tadalafil 2,5 mg dan tadalafil 5 mg.

Tabel 5.10. Rangkuman Perbandingan Karakteristik Sampel Penelitian Sebelum Perlakuan

Parameter	Tadalafil 2,5 mg	Tadalafil 5 mg	p
	(n = 8) Rerata ± SD	(n = 8) Rerata ± SD	
Usia (tahun)	64,38 ± 7,41	62,25 ± 8,70	0,607
Indeks Massa Tubuh (kg/cm ²)	25,21 ± 3,37	24,74 ± 3,12	0,776
Volume Prostat (ml)	41,08 ± 15,34	41,38 ± 19,96	0,974
PSA (ng/ml)	4,09 ± 3,34	3,83 ± 2,50	0,862
IPSS	14,0 ± 4,14	19,13 ± 6,49	0,084
Kualitas Hidup	3,75 ± 0,71	4,25 ± 0,71	0,179
IIEF-5	12,25 ± 4,62	13,25 ± 4,53	0,669
Qmax (ml/detik)	11,11 ± 3,20	9,59 ± 3,25	0,360
PVR (ml)	38,22 ± 28,60	60,52 ± 32,89	0,170

5.2. Evaluasi Paska Pemberian Tadalafil 2,5 mg

5.2.1. Skor IPSS

Rerata skor IPSS pasien paska pemberian tadalafil 2,5 mg adalah 9,13 dengan nilai terkecil 5 dan nilai terbesar 11. Pada uji normalitas dengan Shapiro – Wilk, data mempunyai distribusi normal dengan nilai $p = 0,107$. Bila dibandingkan dengan sebelum terapi, terdapat perbedaan bermakna antara skor IPSS sebelum dan sesudah terapi dengan nilai $p = 0,002$ ($p < 0,05$) pada uji t berpasangan (tabel 5.11).

Tabel 5.11. Perbandingan Skor IPSS Sebelum dan Sesudah Tadalafil 2,5 mg

IPSS	n	Rerata	SD	P Value	IK 95%
Sebelum Tadalafil 2,5 mg	8	14,00	4,14	0,002	2,49 – 7,26
Sesudah Tadalafil 2,5 mg	8	9,13	2,17		

IK 95% = indeks kepercayaan 95%

5.2.2. Kualitas Hidup

Rerata skor kualitas hidup pasien paska pemberian tadalafil 2,5 mg adalah 2,25 dengan nilai terkecil 1 dan nilai terbesar 3. Pada uji normalitas dengan Shapiro – Wilk, data mempunyai distribusi normal dengan nilai $p = 0,056$. Bila dibandingkan dengan sebelum terapi, terdapat perbedaan bermakna antara skor kualitas hidup sebelum dan sesudah terapi dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$) pada uji t berpasangan (tabel 5.12).

Tabel 5.12. Perbandingan Skor Kualitas Hidup Sebelum dan Sesudah Tadalafil 2,5 mg

Kualitas Hidup	n	Rerata	SD	P Value	IK 95%
Sebelum Tadalafil 2,5 mg	8	3,75	0,71	0,001	0,87 – 2,13
Sesudah Tadalafil 2,5 mg	8	2,25	0,71		

IK 95% = indeks kepercayaan 95%

5.2.3. Skor IIEF-5

Rerata skor IIEF-5 pasien paska pemberian tadalafil 2,5 mg adalah 15,75 dengan nilai terkecil 6 dan nilai terbesar 23. Pada uji normalitas dengan Shapiro – Wilk, data mempunyai distribusi normal dengan nilai $p = 0,22$. Bila dibandingkan dengan sebelum terapi, terdapat perbedaan bermakna antara skor IIEF-5 sebelum dan sesudah terapi dengan nilai $p = 0,007$ ($p < 0,05$) pada uji t berpasangan (tabel 5.13).

Tabel 5.13. Perbandingan skor IIEF-5 Sebelum dan Sesudah Tadalafil 2,5 mg

IIEF-5	n	Rerata	SD	P Value	IK 95%
Sebelum Tadalafil 2,5 mg	8	12,25	4,62	0,007	(-5,69) – (-1,31)
Sesudah Tadalafil 2,5 mg	8	15,75	6,45		

IK 95% = indeks kepercayaan 95%

5.2.4. Qmax Uroflowmetri

Rerata nilai Qmax pasien paska pemberian tadalafil 2,5 mg adalah 12,40 ml/detik dengan nilai terkecil 6,8 ml/detik dan nilai terbesar 23,3 ml/detik . Pada uji normalitas dengan Shapiro – Wilk, data mempunyai distribusi normal dengan nilai $p = 0,393$. Bila dibandingkan dengan sebelum terapi, tidak terdapat perbedaan

bermakna antara nilai Qmax sebelum dan sesudah terapi dengan nilai $p = 0,232$ ($p > 0,05$) pada uji t berpasangan (tabel 5.14).

Tabel 5.14. Perbandingan Nilai Qmax (ml/detik) Sebelum dan Sesudah Tadalafil 2,5 mg

Qmax	n	Rerata	SD	P Value	IK 95%
Sebelum Tadalafil 2,5 mg	8	11,11	3,20	0,488	(-5,44) – 2,87
Sesudah Tadalafil 2,5 mg	8	12,40	5,36		

IK 95% = indeks kepercayaan 95%

5.2.5. PVR

Rerata nilai PVR pasien paska pemberian tadalafil 2,5 mg adalah 49,94 ml dengan nilai terkecil 18 ml dan nilai terbesar 79,3 ml. Pada uji normalitas dengan Shapiro – Wilk, data mempunyai distribusi normal dengan nilai $p = 0,542$. Bila dibandingkan dengan sebelum terapi, tidak terdapat perbedaan bermakna antara PVR sebelum dan sesudah terapi dengan nilai $p = 0,384$ ($p > 0,05$) pada uji t berpasangan (tabel 5.15).

Tabel 5.15. Perbandingan Nilai PVR (ml) Sebelum dan Sesudah Tadalafil 2,5 mg

PVR	n	Rerata	SD	P Value	IK 95%
Sebelum Tadalafil 2,5 mg	8	38,22	28,60	0,384	(-41,54) – 18,11
Sesudah Tadalafil 2,5 mg	8	49,94	22,36		

IK 95% = indeks kepercayaan 95%

5.3. Evaluasi Paska Pemberian Tadalafil 5 mg

5.3.1. Skor IPSS

Rerata skor IPSS pasien paska pemberian tadalafil 5 mg adalah 11,25 dengan nilai terkecil 3 dan nilai terbesar 21. Pada uji normalitas dengan Shapiro – Wilk, data mempunyai distribusi normal dengan nilai $p = 0,439$. Bila dibandingkan dengan sebelum terapi, terdapat perbedaan bermakna antara skor IPSS sebelum dan sesudah terapi dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$) pada uji t berpasangan (tabel 5.16).

Tabel 5.16. Perbandingan IPSS Sebelum dan Sesudah Tadalafil 5 mg

IPSS	n	Rerata	SD	P Value	IK 95%
Sebelum Tadalafil 5 mg	8	19,13	6,49	0,001	4,58 – 11,17
Sesudah Tadalafil 5 mg	8	11,25	6,76		

IK 95% = indeks kepercayaan 95%

5.3.2. Kualitas Hidup

Rerata skor kualitas hidup pasien paska pemberian tadalafil 5 mg adalah 2,88 dengan nilai terkecil 1 dan nilai terbesar 5. Pada uji normalitas dengan Shapiro – Wilk, data mempunyai distribusi normal dengan nilai $p = 0,082$. Bila dibandingkan dengan sebelum terapi, terdapat perbedaan bermakna antara skor kualitas hidup sebelum dan sesudah terapi dengan nilai $p = 0,004$ ($p < 0,05$) pada uji t berpasangan (tabel 5.17).

Tabel 5.17. Perbandingan Skor Kualitas Hidup Sebelum dan Sesudah Tadalafil 5 mg

Kualitas Hidup	n	Rerata	SD	P Value	IK 95%
Sebelum Tadalafil 5 mg	8	4,25	0,71	0,004	0,61 – 2,14
Sesudah Tadalafil 5 mg	8	2,88	1,13		

IK 95% = indeks kepercayaan 95%

5.3.3. Skor IIEF-5

Rerata skor IIEF-5 pasien paska pemberian tadalafil 5 mg adalah 17,25 dengan nilai terkecil 7 dan nilai terbesar 22. Pada uji normalitas dengan Shapiro – Wilk, data mempunyai distribusi normal dengan nilai $p = 0,12$. Bila dibandingkan dengan sebelum terapi, terdapat perbedaan bermakna antara skor IIEF-5 sebelum dan sesudah terapi dengan nilai $p = 0,011$ ($p < 0,05$) pada uji t berpasangan (tabel 5.18).

Tabel 5.18. Perbandingan Skor IIEF-5 Sebelum dan Sesudah Tadalafil 5 mg

IIEF-5	n	Rerata	SD	P Value	IK 95%
Sebelum Tadalafil 5 mg	8	13,25	4,53	0,011	(-6,76) – (-1,25)
Sesudah Tadalafil 5 mg	8	17,25	4,89		

IK 95% = indeks kepercayaan 95%

5.3.4. Qmax Uroflowmetri

Rerata nilai Qmax pasien paska pemberian tadalafil 5 mg adalah 10,66 ml/detik dengan nilai terkecil 6,2 ml/detik dan nilai terbesar 15,9 ml/detik. Pada uji normalitas dengan Shapiro – Wilk, data mempunyai distribusi normal dengan nilai $p = 0,655$. Bila dibandingkan dengan sebelum terapi, tidak terdapat perbedaan bermakna antara skor Qmax sebelum dan sesudah terapi dengan nilai $p = 0,307$ ($p > 0,05$) pada uji t berpasangan (tabel 5.19).

Tabel 5.19. Perbandingan Nilai Qmax (ml/detik) Sebelum dan Sesudah Tadalafil 5 mg

Qmax	n	Rerata	SD	P Value	IK 95%
Sebelum Tadalafil 5 mg	8	9,59	3,25	0,307	(-3,38) – 1,23
Sesudah Tadalafil 5 mg	8	10,66	3,37		

IK 95% = indeks kepercayaan 95%

5.3.5. PVR

Rerata nilai PVR pasien paska pemberian tadalafil 5 mg adalah 57,15 ml dengan nilai terkecil 22,4 ml dan nilai terbesar 84,5 ml. Pada uji normalitas dengan Shapiro – Wilk, data mempunyai distribusi normal dengan nilai $p = 0,128$. Bila dibandingkan dengan sebelum terapi, tidak terdapat perbedaan bermakna antara PVR sebelum dan sesudah terapi dengan nilai $p = 0,736$ ($p > 0,05$) pada uji t berpasangan (tabel 5.20).

Tabel 5.20. Perbandingan Nilai PVR (ml) Sebelum dan Sesudah Tadalafil 5 mg

PVR	n	Rerata	SD	P Value	IK 95%
Sebelum Tadalafil 5 mg	8	60,52	32,89	0,736	(-19,34) – 26,10
Sesudah Tadalafil 5 mg	8	57,15	24,12		

IK 95% = indeks kepercayaan 95%

5.4. Perbandingan Klinis Paska Pemberian Tadalafil 2,5 mg dan 5 mg

5.4.1. Perubahan IPSS

Perubahan skor IPSS sebelum dan sesudah terapi dengan tadalafil 2,5 mg dan 5 mg masing – masing dicatat dan dibandingkan hasilnya. Rerata perubahan IPSS paska tadalafil 2,5 mg sebesar -4,88, sedangkan rerata perubahan IPSS paska tadalafil 5 mg adalah -7,88. Pada uji normalitas dengan Shapiro – Wilk, kelompok tadalafil 2,5 mg mempunyai distribusi tidak normal ($p = 0,023$) sedangkan kelompok tadalafil 5 mg mempunyai distribusi normal ($p = 0,195$). Pada uji Mann – Whitney, tidak didapatkan perbedaan signifikan antara perubahan skor IPSS kelompok tadalafil 2,5 mg dan tadalafil 5 mg dengan nilai $p = 0,083$ ($p > 0,05$). (tabel 5.21).

Tabel 5.21. Perubahan Skor IPSS Tadalafil 2,5 mg dan Tadalafil 5 mg

Kelompok	n	Rerata	SE	p
Tadalafil 2,5 mg	8	-4,88	1,01	0,083
Tadalafil 5 mg	8	-7,88	1,39	

5.4.2. Perubahan Kualitas Hidup

Perubahan skor kualitas hidup sebelum dan sesudah terapi dengan tadalafil 2,5 mg dan 5 mg masing – masing dicatat dan dibandingkan hasilnya. Rerata perubahan skor kualitas hidup paska tadalafil 2,5 mg sebesar -1,50, sedangkan rerata paska tadalafil 5 mg adalah -1,38. Pada uji normalitas dengan Shapiro – Wilk, kelompok tadalafil 2,5 mg mempunyai distribusi tidak normal ($p = 0,004$) sedangkan kelompok tadalafil 5 mg mempunyai distribusi normal ($p = 0,324$). Pada uji Mann – Whitney, tidak didapatkan perbedaan signifikan antara perubahan skor kualitas hidup kelompok tadalafil 2,5 mg dan tadalafil 5 mg dengan nilai $p = 0,798$ ($p > 0,05$). (tabel 5.22).

Tabel 5.22. Perubahan Skor Kualitas Hidup Tadalafil 2,5 mg dan Tadalafil 5 mg

Kelompok	n	Rerata	SE	p
Tadalafil 2,5 mg	8	-1,50	0,27	0,798
Tadalafil 5 mg	8	-1,38	0,32	

5.4.3. Perubahan IIEF-5

Perubahan skor IIEF-5 sebelum dan sesudah terapi dengan tadalafil 2,5 mg dan 5 mg masing – masing dicatat dan dibandingkan hasilnya. Rerata perubahan IIEF-5 paska tadalafil 2,5 mg sebesar 3,5, sedangkan rerata perubahan IIEF-5 paska tadalafil 5 mg adalah 4,0. Pada uji normalitas dengan Shapiro – Wilk, kedua

kelompok mempunyai distribusi normal dengan nilai $p = 0,46$ pada tadalafil 2,5 mg dan nilai $p = 0,427$ pada tadalafil 5 mg. Uji homogenitas menunjukkan data bersifat homogen, dengan nilai signifikansi pada uji Levene adalah 0,386 ($p > 0,05$). Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara perubahan skor IIEF-5 penderita di kedua kelompok dengan nilai $p > 0,05$ pada uji t tidak berpasangan (tabel 5.23).

Tabel 5.23. Perubahan Skor IIEF-5 Tadalafil 2,5 mg dan Tadalafil 5 mg

Kelompok	n	Rerata	SE	p
Tadalafil 2,5 mg	8	3,50	0,93	0,742
Tadalafil 5 mg	8	4,00	1,17	

5.4.4. Perubahan Qmax

Perubahan Qmax sebelum dan sesudah terapi dengan tadalafil 2,5 mg dan 5 mg masing – masing dicatat dan dibandingkan hasilnya. Rerata perubahan Qmax paska tadalafil 2,5 mg sebesar 1,39, sedangkan rerata perubahan Qmax paska tadalafil 5 mg adalah 1,08. Pada uji normalitas dengan Shapiro – Wilk, kedua kelompok mempunyai distribusi normal dengan nilai $p = 0,280$ pada tadalafil 2,5 mg dan nilai $p = 0,213$ pada tadalafil 5 mg. Uji homogenitas menunjukkan data bersifat homogen, dengan nilai signifikansi pada uji Levene adalah 0,330 ($p > 0,05$). Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara perubahan Qmax penderita di kedua kelompok dengan nilai $p > 0,05$ pada uji t tidak berpasangan (tabel 5.24).

Tabel 5.24. Perubahan Niai Qmax (ml/detik) Tadalafil 2,5 mg dan Tadalafil 5 mg

Kelompok	n	Rerata	SE	p
Tadalafil 2,5 mg	8	1,39	1,75	0,879
Tadalafil 5 mg	8	1,08	0,98	

5.4.5. Perubahan PVR

Perubahan PVR sebelum dan sesudah terapi dengan tadalafil 2,5 mg dan 5 mg masing – masing dicatat dan dibandingkan hasilnya. Rerata perubahan PVR paska tadalafil 2,5 mg sebesar 11,71, sedangkan rerata perubahan PVR paska tadalafil 5 mg adalah 8,60. Pada uji normalitas dengan Shapiro – Wilk, kedua kelompok mempunyai distribusi normal dengan nilai $p = 0,724$ pada tadalafil 2,5 mg dan nilai $p = 0,516$ pada tadalafil 5 mg. Uji homogenitas menunjukkan data bersifat homogen, dengan nilai signifikansi pada uji Levene adalah 0,295 ($p > 0,05$). Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara perubahan PVR penderita di kedua kelompok dengan nilai $p > 0,05$ pada uji t tidak berpasangan (tabel 5.25).

Tabel 5.25. Perubahan Niai PVR (ml) Tadalafil 2,5 mg dan Tadalafil 5 mg

Kelompok	n	Rerata	SE	p
Tadalafil 2,5 mg	8	11,71	12,61	0,845
Tadalafil 5 mg	8	8,60	9,13	

5.5. Rangkuman Perbandingan Klinis Pasien Paska Tadalafil 2,5 mg dan 5 mg

Rangkuman klinis pasien sebelum dan sesudah pemberian tadalafil 2,5 mg dan 5 mg disajikan pada tabel 5.26. Secara garis besar, pemberian tadalafil 2,5 mg dan 5 mg masing – masing memberikan perbaikan nilai IPSS, kualitas hidup dan IIEF-5 yang bermakna secara statistik. Pemberian tadalafil 2,5 mg dan 5 mg juga memberikan perbaikan Qmax, namun perbaikan tersebut tidak signifikan secara statistik. PVR juga mengalami perbaikan dengan pemberian tadalafil 5 mg, namun

tidak pada pemberian tadalafil 2,5 mg, meskipun analisis keduanya secara statistik tidak bermakna signifikan.

Tabel 5.26. Rangkuman Klinis Sebelum dan Sesudah Tadalafil 2,5 mg dan 5 mg

Parameter		Tadalafil 2,5 mg (n = 8)		Tadalafil 5 mg (n = 8)	
		Mean ± SD	p	Mean ± SD	p
IPSS	Base	14,0 ± 4,14	0,002	19,13 ± 6,49	0,001
	End	9,13 ± 2,17		11,25 ± 6,76	
Kualitas Hidup	Base	3,75 ± 0,71	0,001	4,25 ± 0,71	0,004
	End	2,25 ± 0,71		2,88 ± 1,13	
IIEF-5	Base	12,25 ± 4,62	0,007	13,25 ± 4,53	0,011
	End	15,75 ± 6,45		17,25 ± 4,89	
Qmax	Base	11,11 ± 3,20	0,488	9,59 ± 3,25	0,307
	End	12,40 ± 5,36		10,66 ± 3,37	
PVR	Base	38,22 ± 28,60	0,384	60,52 ± 32,89	0,736
	End	49,94 ± 22,36		57,15 ± 24,12	

Perbandingan perubahan klinis (*least-squares means, LS Means*) sebelum dan sesudah pemberian tadalafil 2,5 mg dan 5 mg disajikan pada tabel 2.7. Analisa statistik yang dilakukan untuk menguji variabel perubahan klinis tersebut menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik antara kelompok tadalafil 2,5 mg dan tadalafil 5 mg, baik dalam parameter IPSS, kualitas hidup, IIEF – 5, Qmax maupun PVR.

Tabel 5.27. Perbandingan Perubahan Klinis Sebelum dan Sesudah Tadalafil 2,5 mg dan 5 mg

Parameter	Tadalafil 2,5 mg (n = 8)	Tadalafil 5 mg (n = 8)	p
	LS Means ± SE	LS Means ± SE	
IPSS	-4,88 ± 1,01	-7,88 ± 1,39	0,083
Kualitas Hidup	-1,50 ± 0,27	-1,38 ± 0,32	0,798
IIEF-5	3,50 ± 0,93	4,00 ± 1,17	0,742
Qmax	1,39 ± 1,75	1,08 ± 0,98	0,879
PVR	11,71 ± 12,61	8,60 ± 9,13	0,845

5.6. Efek Samping

Efek samping umum yang terjadi paska pemberian tadalafil disajikan pada tabel 5.28. Efek samping yang terjadi antara lain berupa *back pain* dan faringitis, di mana seluruhnya terjadi pada kelompok tadalafil 5 mg dan bersifat ringan. Tidak ada efek samping yang dilaporkan pada kelompok tadalafil 2,5 mg. Pada penelitian ini, tidak ada efek samping berat yang terjadi dan tidak ada penderita yang mengundurkan diri akibat terjadi komplikasi.

Tabel 5.28. Daftar Efek Samping

Gejala	Tadalafil 2,5 mg (n = 8)	Tadalafil 5 mg (n = 8)
Back Pain, n (%)	0	1 (12,5%)
Faringitis, n (%)	0	1 (12,5%)

BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini adalah penelitian pertama di Indonesia yang mengevaluasi penggunaan tadalafil dalam manajemen LUTS sekunder akibat BPH. Di Indonesia, terapi tunggal tadalafil sejauh ini lebih dikenal sebagai terapi untuk disfungsi ereksi, dibandingkan untuk BPH – LUTS. Berbeda dengan α -blocker dan 5 α – reductase inhibitor (5-ARI), tadalafil hingga saat ini belum masuk dalam daftar obat yang ditanggung asuransi kesehatan nasional. Oleh karena itu tidak mengherankan apabila penggunaan tadalafil untuk BPH – LUTS masih lebih rendah bila dibandingkan dengan kedua jenis obat tersebut.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil efikasi dan keamanan tadalafil. Dosis yang dipilih dalam terapi ini adalah tadalafil 2,5 mg dan tadalafil 5 mg karena kedua obat tersebut diberikan dalam rentang waktu yang sama yaitu satu kali sehari. (64) Selain itu, dalam *guideline*, dosis tadalafil yang dianjurkan dalam pengobatan BPH – LUTS adalah 5 mg, meskipun pada dasarnya dosis 2,5 mg pun sudah dapat memberikan perbaikan gejala. (7,14)

Penelitian ini dilakukan sejak September hingga awal Oktober 2016 dengan total sampel sebanyak 16 orang pasien BPH dengan LUTS. Seluruh sampel penelitian berasal dari pasien yang berobat di poli urologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memenuhi kriteria inklusi.

6.1. Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik sampel penelitian berdasarkan usia (tabel 5.1) menunjukkan usia pasien yang menjadi sampel penelitian berkisar antara 48 – 75 tahun. Hal ini sesuai dengan rujukan referensi yang menunjukkan bahwa pembesaran prostat sangat berkaitan dengan pertambahan usia. Hal ini dibuktikan dari adanya bukti otopsi yang menunjukkan bahwa BPH ditemukan pada 10% pria usia sekitar 30 tahun, 20% pria usia sekitar 40 tahun, 50 – 60% pria usia sekitar 60 tahun dan bahkan prevalensinya dapat mencapai 80% hingga 90% pada pria dengan usia 70 – 80 tahun. (1)

Karakteristik sampel penelitian berdasarkan IMT (tabel 5.2) menunjukkan bahwa IMT pasien berkisar antara 19,53 hingga 29,38 kg/cm², dengan rerata IMT sampel penelitian pada kelompok tadalafil 2,5 mg adalah 25,21 kg/cm² dan IMT kelompok tadalafil 5 mg adalah 24,74 kg/cm². Bila dibandingkan rerata IMT pasien pada metaregresi di literatur (26,72 – 28,74 kg/cm²), pasien di Indonesia mempunyai rerata IMT yang lebih rendah. (16)

Volume prostat pada pasien yang menjadi sampel dalam penelitian ini berkisar antara 23 – 76,2 ml. Berdasarkan literatur, ukuran pembesaran prostat tidak berkaitan langsung dengan derajat obstruksi. Diantara semua pria di atas usia 40 tahun, dengan pola yang berkaitan dengan penambahan usia, kurang lebih 50%-nya akan mengalami hiperplasia secara histologi atau BPH. Namun dari mereka, hanya 30 – 50% yang menderita LUTS sedang – berat. (22) Keluhan klinis pada BPH muncul akibat adanya jalur dinamis dan statis. Komponen dinamis pada BPO dimediasi oleh tekanan otot polos prostat melalui α – *adrenoceptor*, sedangkan komponen statis

disebabkan oleh obstruksi anatomi yang dihasilkan dari pembesaran prostat, yang berada di bawah regulasi androgen. (8)

Pasien penelitian ini mempunyai PSA dengan rentang 0,16 – 9,94 ng/ml. Seluruh pasien dengan PSA < 4 ng/dl diinklusion dalam penelitian ini dan ditambah pasien dengan PSA > 4 – 10 ng/dl dan PSAD \geq 0,15 ng/ml² yang pada hasil biopsi prostat tidak menunjukkan keganasan. PSA merupakan penanda yang spesifik untuk suatu organ namun bukan penanda keganasan prostat yang spesifik. Selain pada keganasan, kadar PSA juga dapat meningkat pada pembesaran prostat jinak (BPH), prostatitis, instrumentasi yang dilakukan dalam waktu dekat, ejakulasi dan trauma. Sebuah studi skrining terhadap 6.630 pria dalam usia 50 – 74 tahun memberikan andil dalam terbentuknya konsensus bahwa PSA dengan nilai lebih dari 4 ng/ml mempunyai nilai prediktif terhadap diagnosis kanker prostat. Oleh karena itu, biopsi prostat harus dipertimbangkan pada pasien dengan PSA yang melebihi nilai cut-off tersebut atau dengan colok dubur yang mencurigakan ganas, meskipun tidak dijumpai adanya gambaran abnormal pada ultrasonografi transrektal. (65,66)

Pasien penelitian ini menderita LUTS sedang hingga berat dengan nilai IPSS terkecil 9 dan nilai terbesar 29, dengan nilai kualitas hidup 3 hingga 5 di mana tidak ada satupun pasien yang merasa puas dengan keluhan miksinya. Karakteristik keluhan LUTS pada penelitian ini tidak mempunyai perbedaan signifikan antara kelompok tadalafil 2,5 mg dan tadalafil 5 mg.

Seperti yang telah diterangkan di literatur, DE sering ditemukan pada pasien usia lanjut dan sering muncul bersamaan dengan gejala LUTS. Ada 4 mekanisme

yang telah diajukan yaitu, perubahan derajat *nitric oxide synthase* (NOS)/ nitrit oksida (NO), hiperaktivitas autonomik (AH), jalur rho – kinase dan atherosklerosis pelvis. (10) Dalam penelitian ini, ternyata seluruh pasien tidak hanya menderita LUTS, namun juga menderita DE dengan nilai IIEF-5 terendah 5 (DE berat) dan nilai IIEF-5 tertinggi 20 (DE ringan), dengan rerata skor IIEF-5 pada kelompok tadalafil 2,5 mg sebesar 12,25 dan rerata pada kelompok tadalafil 5mg sebesar 13,25. Tidak ada perbedaan signifikan IIEF-5 antara kelompok tadalafil 2,5 mg dan tadalafil 5 mg.

Pemeriksaan dalam evaluasi BPH meliputi pemeriksaan laboratorium, pancaran kencing dan pencitraan. Pancaran urine maksimal (Q_{max}) melalui tes pancaran kencing dan PVR adalah penilaian obyektif yang digunakan untuk mengevaluasi BPH. Rerata Q_{max} pada kelompok tadalafil 2,5 mg adalah 11,11 ml/detik, sedangkan pada kelompok tadalafil 5 mg adalah 9,59 ml/detik. Tidak ada perbedaan signifikan antara kedua kelompok. Tidak ada satupun pasien penelitian yang mempunyai pancaran maksimal > 15 ml/detik pada saat awal pengobatan.

6.2. Evaluasi IPSS dan Kualitas Hidup

Dalam penelitian ini, pemberian tadalafil 2,5 mg dan 5 mg masing – masing memberikan perbaikan nilai IPSS dan kualitas hidup yang bermakna secara statistik. Pemberian tadalafil 2,5 mg mengubah rerata IPSS dari $14,0 \pm 4,14$ menjadi $9,13 \pm 2,17$ dan tadalafil 5 mg mengubah rerata IPSS dari $19,13 \pm 6,49$ menjadi $11,25 \pm 6,76$. Kedua hasil tersebut memberikan hasil signifikan secara statistik ($p < 0,05$). (tabel 5.26) Namun, seperti yang terlihat pada tabel 2.7, apabila perubahan klinis

kelompok tadalafil 2,5 mg dibandingkan dengan kelompok tadalafil 5 mg, hasil tersebut tidak bermakna secara signifikan ($p = 0,083$). Meskipun sebenarnya perubahan skor yang disebabkan oleh tadalafil 5 mg lebih besar bila dibandingkan tadalafil 2,5 mg.

Pemberian tadalafil 2,5 mg juga mengubah rerata kualitas hidup dari $3,75 \pm 0,71$ menjadi $2,25 \pm 0,71$ dan tadalafil 5 mg mengubah rerata IPSS dari $4,25 \pm 0,71$ menjadi $2,88 \pm 1,13$. Sama seperti IPSS, kedua hasil tersebut juga bermakna secara statistik ($p < 0,05$) dan bila dibandingkan antara tadalafil 2,5 mg dan tadalafil 5 mg, perubahan nilai kualitas hidup tidak bermakna secara statistik (tabel 5.26 dan 5.27).

Porst et al meneliti dengan melakukan randomisasi menjadi kelompok plasebo, tadalafil 2,5 mg, 5mg, 10 mg dan 20 mg selama 12 minggu. Hasilnya seluruh kelompok tadalafil juga mengalami perbaikan IPSS secara bermakna ($p < 0,05$) bila dibandingkan dengan plasebo. (15) Hasil sedikit berbeda diberikan dari penelitian oleh Roehrborn et al yang menunjukkan bahwa kelompok tadalafil 2,5 mg hanya dapat memperbaiki IPSS subskor obstruktif, sedangkan kelompok tadalafil 5, 10 dan 20 mg dapat memperbaiki IPSS baik subskor obstruktif, iritatif maupun kualitas hidup, *benign prostate hyperplasia impact index* dan *global assessment question*. (14)

Adanya perbedaan antara hasil penelitian ini dan penelitian yang lain dapat disebabkan oleh beberapa hal: 1. Skor IPSS pada penelitian ini hanya dibagi menjadi skor IPSS total dan skor kualitas hidup (tidak dibagi lagi menjadi subskor iritatif dan obstrukti); 2. Penelitian ini tidak mempunyai pembanding plasebo dan jumlah sampel

yang rendah; 3. Memang tadalafil 2,5 mg sudah dapat memberikan efek terapeutik yang baik mengingat IMT orang Indonesia cenderung lebih kecil bila dibanding ras kaukasia dan dari penelitian metaregresi oleh Gacci et al menunjukkan bahwa tadalafil mempunyai efek yang lebih baik pada pasien dengan IMT yang lebih rendah.

6.3. Evaluasi IIEF-5

Tidak jauh berbeda dengan penelitian oleh Porst et al dan Roehrborn et al, pada penelitian ini skor IIEF-5 juga membaik pada kedua kelompok tadalafil. (14,15) Tadalafil 2,5 mg mengubah rerata IIEF-5 dari $12,25 \pm 4,62$ menjadi $15,75 \pm 6,45$ dan tadalafil 5 mg mengubah rerata IIEF-5 dari $13,25 \pm 4,53$ menjadi $17,25 \pm 4,89$, dengan nilai yang bermakna secara signifikan ($p < 0,05$) (tabel 5.26). Apabila perubahan skor dibandingkan antara kedua kelompok, tadalafil 5 mg mampu memperbaiki nilai IIEF-5 ($4,00 \pm 1,17$) sedikit lebih baik bila dibandingkan dengan tadalafil 2,5 mg ($3,50 \pm 0,93$), namun hasilnya tidak bermakna secara statistik ($p = 0,742$) (tabel 5.27).

6.4. Evaluasi Qmax dan PVR

Dalam penelitian ini, pemberian tadalafil 2,5 mg dan 5 mg sebenarnya memberikan perbaikan Qmax, namun sayangnya perbaikan tersebut tidak signifikan secara statistik. Seperti yang tampak pada tabel 5.26, tadalafil 2,5 mg memperbaiki Qmax dari $11,11 \pm 3,20$ menjadi $12,40 \pm 5,36$ dan tadalafil 5 mg memperbaiki Qmax

dari $9,59 \pm 3,25$ menjadi $10,66 \pm 3,37$, akan tetapi dengan nilai p yang tidak bermakna secara signifikan ($p > 0,05$) PVR sebenarnya juga mengalami perbaikan dengan pemberian tadalafil 5 mg, namun tidak pada pemberian tadalafil 2,5 mg, meskipun analisis keduanya secara statistik tidak bermakna signifikan. Tabel 2.7 juga menunjukkan bahwa tidak didapatkan perbedaan signifikan diantara perubahan Q_{max} dan PVR kedua kelompok. Hasil evaluasi terhadap Q_{max} dan PVR ini konsisten dengan hasil dari sebagian penelitian tadalafil sebelumnya. (14–16,63) Sejauh ini hanya satu studi oleh Roehrborn et al yang menunjukkan perbaikan kecil median Q_{max} yang bermakna paska pemberian tadalafil 5 mg selama 12 minggu bila dibandingkan plasebo (1,1 ml/detik vs 0,4 ml/detik, $p = 0,003$). (67)

6.5. Efek Samping

Pada penelitian ini, efek samping yang terjadi bersifat ringan dan hanya terjadi pada kelompok tadalafil 5 mg, yaitu berupa *back pain* pada 1 pasien (12,5%) dan faringitis juga pada 1 pasien (12,5%). Tidak ada efek samping berat yang terjadi dan tidak ada penderita yang mengundurkan diri akibat terjadi komplikasi. Besarnya persentase efek samping yang terjadi ini dapat disebabkan oleh: 1. Sampel penelitian yang terlalu kecil; 2. IMT sampel yang lebih kecil sehingga memang menyebabkan munculnya efek samping, meskipun dalam dosis terapi yang dianjurkan. Efek samping segera yang paling banyak dilaporkan ($\geq 2\%$) adalah “peningkatan ereksi,” dispepsia, nyeri punggung, sakit kepala, nasofaringitis dan ISPA (masing-masing 5.1% atau kurang). Menurut literatur, insidens seorang pasien menderita lebih dari 1 efek samping akan bertambah

dengan semakin meningkatnya dosis. Akan tetapi, tidak pernah terdapat hubungan jelas antara dosis tadalafil dan efek samping yang dialami setiap individu, kecuali semakin meningkatnya prevalensi laporan kejadian *back pain* dan myalgia akibat penggunaan tadalafil 10 mg dan 20 mg satu kali sehari. Efek samping serius akibat penggunaan tadalafil sangat jarang dilaporkan. (14,63)



BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

1. Pemberian tadalafil 2,5 mg dan 5 mg sekali sehari selama 4 minggu menunjukkan perbaikan skor IPSS, kualitas hidup dan IIEF-5 secara signifikan pada pasien BPH dengan LUTS.
2. Pemberian tadalafil 2,5 mg dan 5 mg sekali sehari selama 4 minggu tidak memberikan perbaikan Qmax dan PVR yang bermakna secara signifikan pada pasien BPH dengan LUTS.
3. Tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik antara tadalafil 2,5 mg dan tadalafil 5 mg dalam memperbaiki IPSS, kualitas hidup dan IIEF-5 pasien BPH dengan LUTS.

7.2. Saran

1. Pemberian tadalafil 2,5 mg dan 5 mg sekali sehari dapat dipertimbangkan sebagai terapi pada pasien BPH dengan LUTS baik dengan maupun tanpa disertai disfungsi ereksi.
2. Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan waktu yang lebih lama untuk mengkonfirmasi hasil penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Roehrborn CG. Benign Prostatic Hyperplasia: An Overview. *Rev Urol* [Internet]. 2005;7(Suppl 9):S3–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1477638/>
2. Logan YT, Belgeri MT. Monotherapy versus Combination Drug Therapy for The Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005;3(2):103–14.
3. McVary KT, Roehrborn CG, Alvins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. American Urological Association Guideline : Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). *Am Urol Assoc* [Internet]. 2010;496. Available from: <https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Benign-Prostatic-Hyperplasia.pdf>
4. Mochtar CA, Umbas R, Soebadi DM, Rasyid N, Noegroho BS, Poernomo BB, et al. *Pedoman Penatalaksanaan Klinis Pembesaran Prostat Jinak (Benign Prostatic Hyperplasia / BPH)*. 2nd ed. Indonesian Urological Association. Jakarta: Indonesian Urological Association; 2015. 1-27 p.
5. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The Standardisation of Terminology in Lower Urinary Tract Function: Report from The Standardisation Sub-Committee of The International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37–49.
6. Djavan B, Fong YK, Harik M, Milani S, Reissigl A, Chaudry A, et al. Longitudinal Study of Men with Mild Symptoms of Bladder Outlet Obstruction Treated with Watchful Waiting for Four Years. *Urology*. 2004;64(6):1144–8.
7. Gravas S, Bach T, Bachmann A, Drake M, Gacci M, Gratzke C, et al. *EAU Guidelines on Management of Non Neurogenic Male LUTS 2016*. In: European Association of Urology Guidelines. 2016th ed. 2016.
8. Lepor H. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia: Insights From Medical Therapy for the Disease. *Rev Urol* [Internet]. 2009;11(Suppl 1):S9–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2812891/>
9. Lepor H. Medical Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Rev Urol*. 2011;13(1):20–33.
10. McVary KT, McKenna KE. The Relationship between Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms: Epidemiological, Clinical, and Basic Science Evidence. *Curr Urol Rep*. 2004;5:251–7.

11. Giuliano F, Uckert S, Maggi M, Birder L, Kissel J, Viktrup L. The Mechanism of Action of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol*. 2013;63:506–16.
12. Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Mancina R, Gacci M, et al. Phosphodiesterase Type 5 Expression in Human and Rat Lower Urinary Tract Tissues and The Effect of Tadalafil on Prostate Gland Oxygenation in Spontaneously Hypertensive Rats. *J Sex Med*. 2011;8(10):2746–60.
13. Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, Morelli A, Maneschi E, Comeglio P, et al. PDE5 Inhibitors Blunt Inflammation in Human BPH: A Potential Mechanism of Action for PDE5 Inhibitors in LUTS. *Prostate*. 2013;73(13):1391–402.
14. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil Administered Once Daily for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Dose Finding Study. *J Urol*. 2008;180(4):1228–34.
15. Porst H, McVary KT, Montorsi F, Sutherland P, Elion-Mboussa A, Wolka AM, et al. Effects of Once-Daily Tadalafil on Erectile Function in Men with Erectile Dysfunction and Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol*. 2009;56(4):727–36.
16. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on The Use of Phosphodiesterase 5 Inhibitors Alone or in Combination with Alpha-Blockers for Lower Urinary Tract Symptoms Due To Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol*. 2012;61(5):994–1003.
17. Oesterling JE. The Origin and Development of Benign Prostatic Hyperplasia. An Age-Dependent Process. *J Androl* [Internet]. 1991;12(6):348–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1722790>
18. Amin M, Khalid A. Zonal Anatomy of Prostate. *Ann King Edward ...* [Internet]. 2011;16(3):138–42. Available from: <http://www.annalskemu.org/journal/index.php/annals/article/viewArticle/212>
19. Ross AE, Rodriguez R. Development, Molecular Biology, and Physiology of the Prostate. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 11th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 2396–424.
20. Tanagho EA, Lue TF. Anatomy of The Genitourinary Tract. In: McAninch JW, Lue TF, editors. *Smith & Tanagho's General Urology*. 18th ed. San Fransisco: McGraw-Hill; 2013. p. 1–16.

21. Roehrborn CG. Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 11th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 2425–62.
22. Roehrborn CG. Pathology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Int J Impot Res* [Internet]. 2008;20 Suppl 3:S11–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19002119>
23. Wilson JD, Roehrborn C. Long-term Consequences of Castration in Men: Lessons from The Skoptzy and The Eunuchs of The Chinese and Ottoman Courts. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4324–31.
24. Carson C, Rittmaster R. The Role of Dihydrotestosterone in Benign Prostatic Hyperplasia. *Urology*. 2003;61(4 SUPPL. 1):2–7.
25. Lee KL, Peehl DM. Molecular and Cellular Pathogenesis of Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol* [Internet]. 2004;172(5):1784–91. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534705608609>
26. Lepor H. Pathophysiology of Lower Urinary Tract Symptoms in The Aging Male Population. *Rev Urol* [Internet]. 2005;7 Suppl 7:S3–11. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1477625&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Reynard JM, Yang Q, Donovan JL, Peters TJ, Schafer W, De La Rosette JJMCH, et al. The ICS-'BPH' Study: Uroflowmetry, Lower Urinary Tract Symptoms and Bladder Outlet Obstruction. *Br J Urol*. 1998;82(5):619–23.
28. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A Meta-Analysis of The Vascular-Related Safety Profile and Efficacy of Alpha-Adrenergic Blockers for Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia. *Int J Clin Pract*. 2008;62(10):1547–59.
29. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TLJ, Wirth M, Koldewijn E, Fernández Fernández E. Silodosin Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Suspected Benign Prostatic Hyperplasia: Results of an International, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Clinical Trial Performed in Europe. *Eur Urol*. 2011;59(3):342–52.
30. Chatziralli IP, Sergentanis TN. Risk Factors for Intraoperative Floppy Iris Syndrome: A Meta-Analysis. *Ophthalmology* [Internet]. 2011;118(4):730–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.08.039>
31. van Dijk MM, de la Rosette JMCH, Michel MC. Effects of Alpha(1)-

- Adrenoceptor Antagonists on Male Sexual Function. *Drugs*. 2006;66(3):287–301.
32. Naslund MJ, Miner M. A Review of The Clinical Efficacy and Safety of 5 Alpha-Reductase Inhibitors for The Enlarged Prostate. *Clin Ther*. 2007;29(1):17–25.
 33. Andersen J, Ekman P, Wolf H, Beisland H, Johansson J, M K, et al. Can Finasteride Reverse the Progress of Benign Prostatic Hyperplasia? A Two - Year Placebo Controlled Study. *Urology*. 1995;46(5):631–7.
 34. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate Volume Predicts Outcome of Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia with Finasteride: Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Urology [Internet]*. 1996;48(3):398–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804493>
 35. Gittelman M, Ramsdell J, Young J, McNicholas T. Dutasteride Improves Objective and Subjective Disease Measures in Men With Benign Prostatic Hyperplasia and Modest or Severe Prostate Enlargement. *J Urol*. 2006;176(3):1045–50.
 36. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and Tolerability of Tolterodine for The Treatment of Overactive Bladder in Men with Bladder Outlet Obstruction. *J Urol*. 2006;175(March):999–1004; discussion 1004.
 37. Lue TF. Erectile Dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;342:1802–13.
 38. Albersen M, Shindel AW, Mwamukonda KB, Lue TF. The Future is Today : Emerging Drugs for The Treatment of Erectile Dysfunction. *Expert Opin Emerg Drugs [Internet]*. 2010;15(3):467–80. Available from: <http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iemd20>
Download
 39. Gratzke C, Angulo J, Chitale Y, Dai Y, Kim NN, Paick J, et al. Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *J Sex Med*. 2010;7:445–75.
 40. Dean RC, Lue TF. Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2005;32(4):379–v.
 41. Albersen M, Mwamukonda KB, Shindel AW, Lue TF. Evaluation and Treatment of Erectile Dysfunction. *Med Clin N Am [Internet]*. 2011;95(1):201–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2010.08.016>
 42. NIH Consensus Development Panel on Impotence. Impotence - NIH

- Consensus Conference. JAMA [Internet]. 2013;270(1):83–90. Available from: <http://jama.jamanetwork.com>
43. McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, Atalla E, Balon R, Fisher AD, et al. Incidence and Prevalence of Sexual Dysfunction in Women and Men : A Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. J Sex Med [Internet]. 2016;13(2):144–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.034>
 44. Prins J, Blanker MH, Bohnen AM, Thomas S, Bosch J. Review Prevalence of Erectile Dysfunction : A Systematic Review of Population-Based Studies. Int J Impot Res. 2002;14:422–32.
 45. Lewis RW, Fugl-meyer KS, Bosch R, Fugl-meyer AR, Laumann EO, Lizza E, et al. Epidemiology/Risk Factors of Sexual Dysfunction. J Sex Med. 2004;1(1):35–9.
 46. Derogatis LR, Burnett AL. The Epidemiology of Sexual Dysfunctions. J Sex Med. 2008;5:289–300.
 47. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KENP, Kinlay JBMC. Incidence of Erectile Dysfunction in Men 40 to 69 Years Old: Longitudinal Results From The Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 2000;163(February):460–3.
 48. Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, Muneer A, Vice-chair AS, Verze P, et al. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, Penile Curvature and Priapism. In: European Association of Urology Guidelines. 2016th ed. 2016.
 49. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The International Index of Erectile Function (IIEF): A Multidimensional Scale for Assessment of Erectile Dysfunction. Urology. 1997;49(6):822–30.
 50. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and Evaluation of An Abridged, 5-Item Version of The International Index of Erectile Function (IIEF-5) as A Diagnostic Tool for Erectile Dysfunction. Int J Impot Res. 1999;11(6):319–26.
 51. Guh JH, Hwang TL, Ko FN, Chueh SC, Lai MK, Teng CM. Antiproliferative Effect in Human Prostatic Smooth Muscle Cells by Nitric Oxide Donor. Mol Pharmacol [Internet]. 1998;53(3):467–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9495813>
 52. Ückert S, Kuthe A, Jonas U, Stief CG. Characterization and Functional

- Relevance of Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Isoenzymes of the Human Prostate. *J Urol* [Internet]. 2001;166(6):2484–90. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534705656212>
53. Kohler TS, McVary KT. The Relationship Between Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms and the Role of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. *Eur Urol*. 2009;55(1):38–48.
 54. McVary KT, Razzaq A, Lee C, Venegas MF, Rademaker A, McKenna KE. Growth of The Rat Prostate Gland is Facilitated by The Autonomic Nervous System. *Biol Reprod* [Internet]. 1994;51(1):99–107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7918880>
 55. Hale TM, Okabe H, Bushfield TL, Heaton JPW, Adams M a. Recovery of Erectile Function after Brief Aggressive Antihypertensive Therapy. *J Urol*. 2002;168(July):348–54.
 56. Rahman NU, Phonsombat S, Bochinski D, Carrion RE, Nunes L, Lue TF. An Animal Model to Study Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: The Hyperlipidaemic Rat. *BJU Int*. 2007;100(3):658–63.
 57. Ückert S, Sormes M, Kedia G, Scheller F, Knapp WH, Jonas U, et al. Effects of Phosphodiesterase Inhibitors on Tension Induced by Norepinephrine and Accumulation of Cyclic Nucleotides in Isolated Human Prostatic Tissue. *Urology*. 2008;71(3):526–30.
 58. Ahn GJ, Yu JY, Choi SM, Kang KK, Ahn BO, Kwon JW, et al. Chronic Administration of Phosphodiesterase 5 Inhibitor Improves Erectile and Endothelial Function in A Rat Model of Diabetes. *Int J Androl*. 2005;28(5):260–6.
 59. Rees RW, Ziessen T, Ralph DJ, Kell P, Moncada S, Cellek S. Human and Rabbit Cavernal Smooth Muscle Cells Express Rho-Kinase. *Int J Impot Res* [Internet]. 2002;14(1):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896471>
 60. Tarcan T, Azadzo KM, Siroky MB, Goldstein I, Krane RJ. Age-Related Erectile and Voiding Dysfunction: The Role of Arterial Insufficiency. *Br J Urol* [Internet]. 1998;82 Suppl 1:26–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9883259>
 61. Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Kaplan SA, Maggi M, et al. Critical Analysis of The Relationship between Sexual Dysfunctions and Lower Urinary Tract Symptoms Due To Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol*. 2011;60(4):809–25.

62. Morelli A, Filippi S, Comeglio P, Sarchielli E, Chavalmane AK, Vignozzi L, et al. Acute Vardenafil Administration Improves Bladder Oxygenation in Spontaneously Hypertensive Rats. *J Sex Med.* 2010;7(1 PART 1):107–20.
63. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM, et al. Tadalafil Relieves Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol* [Internet]. 2007;177(4):1401–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382741> \nhttp://ac.els-cdn.com/S0022534706030710/1-s2.0-S0022534706030710-main.pdf?_tid=0ef2a854-4235-11e3-9b73-00000aacb35d&acdnat=1383228320_542a9479767e726d361734c31ebbb905
64. Company EL and. Cialis Prescribing Information. 2016;1–29. Available from: www.cialis.com
65. Axel Semjonow. Twenty Years of Prostate-specific Antigen – An Historical View. *Eur Oncol Rev.* 2005;1–3.
66. Carroll PR, Parsons JK, Andriole GL. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer Early Detection Vers I. 2014;
67. Roehrborn CG, Chapple C, Oelke M, Cox D, Esler A, Viktrup L. Effects of Tadalafil Once Daily on Maximum Urinary Flow Rate in Men with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol* [Internet]. 2014;191(4):1045–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.10.074>



Penjelasan untuk Disetujui Subjek Penelitian

(Information for Consent)

Nama Peneliti : dr. Anugrah Dianfitriani

Alamat : Departemen/ Staf Medik Fungsional Urologi Fakultas
Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum
Daerah Dr. Soetomo

Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131,
Indonesia.

Telepon: +6231 5501318

Judul Penelitian : Peran tadalafil dalam manajemen *lower urinary tract symptoms* akibat *benign prostatic hyperplasia*

Bapak/Ibu Yth,

Anda diundang untuk menjadi subyek sebuah penelitian mengenai peran tadalafil dalam manajemen *lower urinary tract symptoms* akibat *benign prostatic hyperplasia*. Penelitian ini telah mendapat persetujuan komite etik RSUD dr. Soetomo. Anda kami undang menjadi subyek penelitian ini karena memenuhi kriteria yang dibutuhkan yaitu penderita yang didiagnosa dengan BPH dengan pemeriksaan uroflowmetri < 15 ml/detik, laboratorium normal (darah rutin, faal hemostasis, elektrolit, fungsi hepar, serum kreatinin dibawah 1,5 mg/dL, PSA < 4 ng/ml atau terbukti tidak menderita keganasan prostat bila PSA > 4 ng/ml), tanpa



ada kelainan pada sistem kardiorespiratorik dan neurogenik. Sebelum anda memutuskan untuk berperan serta, penting bagi anda untuk memahami mengapa penelitian ini dilakukan dan apa pengaruhnya. Mohon anda dapat meluangkan waktu untuk membaca informasi ini dengan seksama. Anda dipersilahkan untuk bertanya apabila terdapat hal-hal yang kurang jelas atau jika anda ingin memperoleh informasi tambahan.

A. Latar Belakang dan Tujuan Penelitian

Benign prostatic hyperplasia (BPH) adalah pembesaran prostat jinak yang diderita pasien laki-laki dan sangat berkaitan dengan penambahan usia. Seringkali pasien dengan BPH datang dengan kumpulan gejala yang disebut sebagai *lower urinary tract symptoms* (LUTS). Di Indonesia, pada umumnya, pengobatan BPH dengan LUTS menggunakan obat golongan *alpha blocker* dan *5 alpha reductase inhibitor*. Kedua obat tersebut efektif dalam mengurangi gejala LUTS namun sering memiliki efek samping seperti penurunan libido, gangguan fungsi seksual, dan gangguan ejakulasi sehingga berakibat pada turunnya kualitas hubungan seksual serta kualitas hidup.

Tadalafil yang termasuk dalam golongan PDE5 inhibitor merupakan obat yang telah dilisensi resmi di berbagai belahan dunia seperti Eropa dan Amerika untuk mengobati LUTS akibat BPH, baik dengan maupun tanpa adanya disfungsi ereksi (DE). Dalam penelitian, angka kejadian disfungsi ereksi semakin meningkat dengan semakin bertambahnya usia serta adanya kejadian LUTS. Berbeda dengan *alpha blocker* dan *5 alpha reductase inhibitor*, tadalafil tidak



hanya memperbaiki fungsi kencing penderita BPH – LUTS namun juga memperbaiki fungsi ereksi. Namun tadalafil juga memiliki beberapa efek samping seperti flushing (rasa panas pada wajah), sakit kepala, ketidaknyamanan pada saluran pencernaan atas, nyeri punggung, sumbatan hidung dan, dalam kasus yang jarang, pemanjangan fungsi ereksi.

Tadalafil 5 mg satu kali sehari merupakan dosis yang dianjurkan untuk terapi BPH – LUTS. Namun, pada penelitian Porst dkk dan Roehrborn dkk, pemberian tadalafil dalam dosis 2,5 mg sebenarnya juga dapat menunjukkan efek yang signifikan baik secara klinis maupun statistik dan dapat ditoleransi baik pada penderita BPH dengan LUTS dengan maupun tanpa disfungsi ereksi. Di samping itu, penelitian meta – regresi juga menunjukkan bahwa pria dengan indeks massa tubuh lebih rendah merupakan kandidat terbaik untuk mendapat terapi dengan golongan PDE5 inhibitor. Dengan karakteristik pria di Indonesia yang relatif memiliki indeks massa tubuh lebih rendah bila dibandingkan pria Kaukasia, maka dalam penelitian ini, kami ingin melakukan investigasi tentang dosis terapeutik tadalafil yang dapat memberikan profil keuntungan – risiko positif yang paling optimal pada populasi pasien di Indonesia.

Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan keluhan LUTS dan parameter pancaran kencing sebelum dan setelah pemberian tadalafil 2,5 mg dan tadalafil 5 mg pada pasien BPH dengan LUTS, baik dengan maupun tanpa disfungsi ereksi. Dengan dilakukannya penelitian ini, kami berharap dapat menentukan dosis tadalafil optimal untuk pasien di Indonesia dalam pengobatan



BPH – LUTS, yang dapat memperbaiki keluhan secara optimal dengan efek samping seminimal mungkin.

B. Metode yang Digunakan

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rawat Jalan Urologi dan Instalasi Minimal Invasif Urologi (IIU) RSUD dr. Soetomo. Bila anda menjadi subjek dalam penelitian ini, maka anda akan menjalani pemeriksaan untuk menegakkan diagnosis pembesaran prostat jinak dengan LUTS sesuai standar yang berlaku di RSUD dr. Soetomo. Subyek penelitian akan dilakukan pengelompokan secara acak menjadi 2 kelompok (masing-masing kelompok 8 orang). Masing – masing subyek penelitian memiliki kemungkinan 50 % mendapatkan obat tadalafil 2,5 mg dan 50% kemungkinan mendapatkan obat tadalafil 5 mg setelah diagnosis ditegakkan. Kelompok pertama akan mendapatkan obat tadalafil 2,5 mg selama 28 hari dan kelompok kedua akan mendapatkan kombinasi obat tadalafil 5 mg selama 28 hari. Keseluruhan pasien akan dievaluasi pada minggu ke 4 untuk menilai efektivitas terapi yang diberikan. Parameter yang akan dinilai adalah perbaikan keluhan LUTS dan perbaikan pancaran kencing. Biaya obat akan ditanggung oleh peneliti.

C. Prosedur pada subjek penelitian

Subjek penelitian akan menjalani pemeriksaan data dasar sebelum mulai mengkonsumsi obat. Pemeriksaan tersebut meliputi penilaian keluhan LUTS dengan kuesioner IPSS yang telah tervalidasi, penilaian fungsi ereksi dengan



kuesioner IIEF-5 yang telah tervalidasi, penilaian pancaran kencing dengan cara berkemih pada alat uroflowmetri dan penilaian sisa volume kencing dalam kandung kencing dengan menggunakan ultrasonografi. Setiap obat kemudian dikonsumsi 1 tablet per hari selama 28 hari. Efektivitas terapi dinilai dengan melakukan pemeriksaan ulang keluhan LUTS dengan kuesioner IPSS yang telah tervalidasi, penilaian fungsi ereksi dengan kuesioner IIEF-5 yang telah tervalidasi, penilaian pancaran kencing dengan cara berkemih pada alat uroflowmetri dan penilaian sisa volume kencing dalam kandung kencing dengan menggunakan ultrasonografi.

D.Risiko yang Dapat Terjadi dan Penanganannya

Efek samping yang mungkin terjadi pada penelitian adalah efek samping akibat progresivitas penyakit dan efek samping karena obat tadalafil.

Efek samping yang dapat terjadi akibat progresivitas penyakit:

1. Keluhan LUTS semakin memberat
2. Terjadi retensi urine (tidak dapat mengeluarkan kencing karena obstruksi leher buli akibat BPH)
3. Terjadi hematuria (kencing berdarah)
4. Terjadi infeksi saluran kemih

Efek samping yang mungkin muncul karena Tadalafil:

1. Jantung dan pembuluh darah: wajah merah, tekanan darah menurun (hipotensi), nyeri dada, infark miokard akut, berdebar-debar, stroke dan henti jantung mendadak.



2. Sistem saraf: sakit kepala, asthenia, pusing, letih, hipestesia, insomnia, parestesia, somnolen, vertigo/ perasaan berputar-putar, migraine dan kejang.
3. Kulit: gatal-gatal, ruam pada kulit, dan keringat yang berlebih.
4. Telinga hidung tengorok: radang tenggorok, kongestivpada saluran hidung
5. Mata: penglihatan kabur.
6. Saluran cerna: dispepsia, mual, nyeri perut, diare, dan gastroesofageal refluks, peningkatan fungsi hepar.
7. Urogenetalia: ereksi spontan, ereksi berkepanjangan (priapismus)
8. Otot, sendi, tulang: nyeri pada otot dan nyeri pada sendi.

Jika timbul efek samping maka subyek penelitian diharuskan melapor kepada peneliti. Seluruh efek samping yang terjadi akan dicatat dan diberikan terapi suportif sesuai standar pengobatan kedokteran untuk mengatasi efek samping yang terjadi. Jika subyek penelitian mengalami efek samping berat dan menimbulkan kegawatdaruratan maka tidak akan diikutsetakan lagi dalam penelitian ini (pemberian obat akan dihentikan) dan akan ditangani sesuai dengan kegawatdaruratannya.

E. Manfaat Bagi Peserta Penelitian

Dengan berpartisipasi dalam penelitian ini, anda tetap mendapatkan pelayanan sesuai indikasi medis untuk pembesaran prostat jinak. Pemberian obat tadalafil untuk memperbaiki keluhan LUTS akibat pembesaran prostat jinak



mempunyai keuntungan karena tidak mengganggu fungsi seksual. Keikutsertaan anda dalam penelitian ini bersifat sukarela, penuh kesadaran, dan tanpa paksaan. Apabila anda memberikan persetujuan dalam penelitian ini, anda telah membantu kemajuan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran dan kesehatan, dan nantinya akan meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan terhadap masyarakat luas.

E. Jaminan Kerahasiaan

Prosedur penelitian yang dijalani akan menjamin kerahasiaan anda. Nama anda tidak akan dimunculkan dalam catatan penelitian manapun, saya hanya akan mencantumkan inisial anda. Nama lengkap, alamat, nomor telepon, dan data pribadi lainnya tidak akan dipublikasikan dan dijamin kerahasiaannya. Selama penggunaan lebih lanjut dari hasil penelitian, kerahasiaan identitas anda akan tetap dijaga penuh.

F. Hak untuk Menolak Menjadi Subyek Penelitian

Keputusan apakah anda akan berperan serta dalam penelitian ini harus diambil secara sukarela oleh anda. Anda memiliki kebebasan untuk membawa informasi mengenai penelitian ini dan untuk mendapatkan pendapat kedua dari dokter lain atau dari kerabat, sebelum anda memutuskan untuk berperan serta.

Anda dapat menolak menjadi subyek penelitian atau mengundurkan diri dari penelitian, dan keputusan tersebut tidak akan mempengaruhi pengobatan atau hubungan anda dengan dokter anda. Namun sedapat mungkin, alasan keputusan anda untuk mengundurkan diri dari penelitian dapat diinformasikan kepada saya.



G. Hak untuk Mengundurkan Diri

Anda memiliki kebebasan untuk mengundurkan diri dari penelitian ini kapanpun juga tanpa mempengaruhi hubungan anda dengan dokter anda ataupun pengobatan anda di masa mendatang. Jika anda memutuskan untuk mengundurkan diri, mohon untuk memberitahukan saya terlebih dahulu.

H. Biaya

Subjek penelitian tidak dibebani biaya apapun yang berhubungan dengan penelitian ini. Semua biaya penelitian akan ditanggung oleh peneliti.

I. Kontak yang Dapat Dihubungi Setiap Waktu

Jika anda merasa masih membutuhkan informasi, atau anda mendapatkan masalah apapun selama menjadi subyek penelitian ini, anda dapat menghubungi saya di nomor telepon yang berikut ini : dr. Anugrah Dianfitriani. Telp : 0817393771

Atas kesediaan anda membaca lembar informasi ini kami ucapkan terima kasih.

Surabaya, 2016

Peneliti

Yang Menerima Penjelasan

dr. Anugrah Dianfitriani

(.....)



ADLN - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
PEMERINTAH PROPINSI JAWA TIMUR
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SOETOMO
Jl. Mayjend Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Telp. 031 5501011,1012,1013
SURABAYA



Saksi I (dari pihak peneliti)

Saksi II (dari pihak subyek penelitian)

(.....)

(.....)



Lampiran

PERSETUJUAN SEBAGAI SUBJEK PENELITIAN

(Informed Consent)

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Umur :

Jenis kelamin :

Register :

Alamat :

Telepon :

setelah mendengarkan dan memahami penjelasan yang diberikan, dan diberikan kesempatan untuk menanyakan yang belum dimengerti, dengan ini memberikan:

PERSETUJUAN

sebagai subjek penelitian dengan judul penelitian “peran tadalafil dalam manajemen *lower urinary tract symptoms* akibat *benign prostatic hyperplasia*”
Semua biaya yang berhubungan dengan penelitian ini akan ditanggung oleh peneliti.

Demikian persetujuan ini saya buat dengan penuh kesadaran, tanpa paksaan, dan tekanan dari siapapun juga.

Surabaya, 2016

Yang Menerima Penjelasan

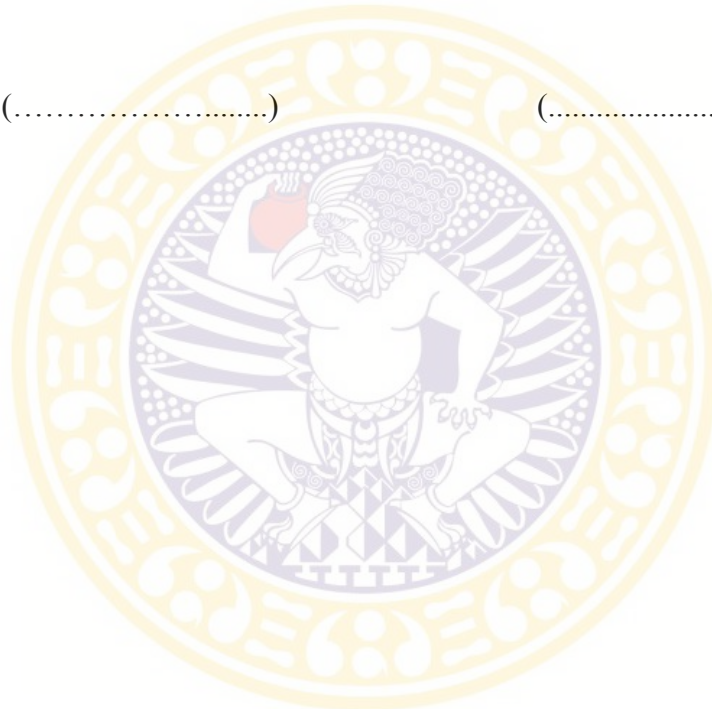
(.....)

Saksi I (dari pihak peneliti)

Saksi II (dari pihak subyek penelitian)

(.....)

(.....)



Lampiran

PERSETUJUAN TINDAKAN KEDOKTERAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Umur :

Jenis kelamin :

Register :

Alamat :

Telepon :

setelah mendengarkan dan memahami penjelasan yang diberikan, dan diberikan kesempatan untuk menanyakan yang belum dimengerti, dengan ini memberikan:

PERSETUJUAN

Untuk dilakukan tindakan berupa: pemberian obat tadalafil 2,5 mg atau tadalafil 5 mg. Demikian persetujuan ini saya buat dengan penuh kesadaran, tanpa paksaan, dan tekanan dari siapapun juga.

Surabaya, 2016

Yang Menerima Penjelasan

(.....)

Saksi I (dari pihak peneliti)

Saksi II (dari pihak subyek penelitian)

(.....)

(.....)

Lampiran

LEMBAR PENGUNDURAN DIRI

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Umur :

Jenis kelamin :

Register :

Alamat :

Telepon :

dengan ini menyatakan **MENGUNDURKAN DIRI** sebagai subjek penelitian dengan judul penelitian “peran tadalafil dalam manajemen *lower urinary tract symptoms* akibat *benign prostatic hyperplasia*”.

Demikian lembar pengunduran diri ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

Surabaya, 2016

Yang Menerima Penjelasan

(.....)

Saksi I (dari pihak peneliti)

Saksi II (dari pihak subyek penelitian)

(.....)

(.....)

- Kultur Urin :
 - Sensitif:

Uroflowmetri

- Tanggal :
- Qmax :
- Voided Vol :
- PVR :

Pemeriksaan Radiologi

- Thorax :
- BOF :
 - Batu : Ya/Tidak
 - Ground glass app : Ya/Tidak
- USG :
- IVP :
- TRUS :
 - Volume :
 - PSA :
 - PSAD :
 - AH : +/-
 - Biopsi : Ya/tidak, Hasil :

Diagnosa Kerja :

Terapi

- Tadalafil 2.5 mg
- Tadalafil 5 mg

Follow up (Minggu ke 4)

- Skor/Nilai IPSS & QoL :
- Skor/Nilai IIEF-5 :

Pemeriksaan Fisik

- Vital sign: TD : Nadi : Laju pernafasan :
Suhu :
- Status Urologi :
 - Buli : Penuh/Kosong
 - Genitalia eksterna : Terpasang kateter : Ya/Tidak

- Rectal Toucher :

Uroflowmetri

- Tanggal :
- Qmax :
- Voided Vol :
- PVR :

Komplikasi

1. Alergi : Ada/Tidak
2. Sakit kepala : Tidak/Ringan/Sedang/Berat
3. Sinusitis : Tidak/Ringan/Sedang/Berat
4. Dyspepsia : Tidak/Ringan/Sedang/Berat
5. *Back pain* : Tidak/Ringan/Sedang/Berat
6. Myalgia : Tidak/Ringan/Sedang/Berat
7. Hipertensi : Ada/Tidak
8. Priapismus : Ada/Tidak
9. Lain – lain :

Lampiran

Data Pasien Penelitian

No	Nama	Umur (th)	Kelompok	BB (kg)	TB (cm)	IMT (kg/cm ²)	PSA (ng/mL)	Volume Prostat (ml)
1	Agus Rois	61	Tadalafil 2.5 mg	65	159	25.71	0.16	28.2
2	Abdul Cholib	64	Tadalafil 2.5 mg	50	160	19.53	8.07	41.4
3	Jap Sie Ping	75	Tadalafil 2.5 mg	55	161	21.22	3.12	39
4	Soenindya	69	Tadalafil 2.5 mg	69	164	25.65	3.74	39.21
5	Gatot	68	Tadalafil 2.5 mg	90	176	29.05	4.23	54.7
6	Asmin	67	Tadalafil 2.5 mg	66	164	24.54	9.94	71.1
7	Suyono	50	Tadalafil 2.5 mg	77	165	28.28	1.3	24.3
8	Abdul Choliq	61	Tadalafil 2.5 mg	71	160	27.73	2.16	30.8
9	Choirul Anam	53	Tadalafil 5 mg	64	168	22.67	8.57	76.2
10	M. Roid	48	Tadalafil 5 mg	59	165	21.67	0.91	23
11	Karmo	58	Tadalafil 5 mg	67	165	24.6	4	68
12	Djupri	62	Tadalafil 5 mg	79	165	29.02	2.9	25.5
13	Soepardi	72	Tadalafil 5 mg	68	167	24.38	3.8	27.5
14	Mulyadi	70	Tadalafil 5 mg	80	165	29.38	6.25	38
15	Abdulbar Effendi	70	Tadalafil 5 mg	55	162	20.95	1.8	40.05
16	Anto	65	Tadalafil 5 mg	73	170	25.26	2.4	32.8

No	Nama	Umur (th)	Kelompok	Sebelum Pemberian Obat					
				IPSS	QoL	IIEF-5	Qmax	Voided Volume (ml)	PVR (ml)
1	Agus Rois	61	Tadalafil 2.5 mg	11	3	17	14.1	200	61.62
2	Abdul Cholib	64	Tadalafil 2.5 mg	9	3	17	14.2	333	14.2
3	Jap Sie Ping	75	Tadalafil 2.5 mg	13	4	13	7.3	219	54
4	Soenindya	69	Tadalafil 2.5 mg	22	5	11	11.7	150	30
5	Gatot	68	Tadalafil 2.5 mg	18	4	15	9	129	14.9
6	Asmin	67	Tadalafil 2.5 mg	13	4	6	11.2	135	12.15
7	Suyono	50	Tadalafil 2.5 mg	14	4	14	14.8	223	92.3
8	Abdul Choliq	61	Tadalafil 2.5 mg	12	3	5	6.6	101	26.6
9	Choirul Anam	53	Tadalafil 5 mg	16	4	13	4.7	168	35
10	M. Roid	48	Tadalafil 5 mg	29	5	20	10.4	592	27.35
11	Karmo	58	Tadalafil 5 mg	21	4	11	14.4	166	12.6
12	Djupri	62	Tadalafil 5 mg	21	4	11	8.8	390	79
13	Soepardi	72	Tadalafil 5 mg	24	5	18	5.5	210	95
14	Mulyadi	70	Tadalafil 5 mg	21	5	11	10.2	116	94
15	Abdulbar Effendi	70	Tadalafil 5 mg	9	3	6	12.4	251	52.3
16	Anto	65	Tadalafil 5 mg	12	4	16	10.3	220	88.9

No	Nama	Umur (th)	Kelompok	Sesudah Pemberian Obat					
				IPSS	QoL	IIEF-5	Qmax	Voided Volume (ml)	PVR (ml)
1	Agus Rois	61	Tadalafil 2.5 mg	7	2	23	15.3	213	51
2	Abdul Cholib	64	Tadalafil 2.5 mg	5	1	22	13.8	235	21.1
3	Jap Sie Ping	75	Tadalafil 2.5 mg	9	3	13	10.5	188	18
4	Soenindya	69	Tadalafil 2.5 mg	11	2	18	23.3	389	38.5
5	Gatot	68	Tadalafil 2.5 mg	11	3	19	7.4	205	79.3
6	Asmin	67	Tadalafil 2.5 mg	9	2	6	13.1	150	56.98
7	Suyono	50	Tadalafil 2.5 mg	11	3	18	9	243	67
8	Abdul Choliq	61	Tadalafil 2.5 mg	10	2	7	6.8	127	67.6
9	Choirul Anam	53	Tadalafil 5 mg	6	3	22	6.2	171	25
10	M. Roid	48	Tadalafil 5 mg	21	5	22	12.8	282	68.4
11	Karmo	58	Tadalafil 5 mg	5	3	19	10	236	22.4
12	Djupri	62	Tadalafil 5 mg	17	3	14	9.9	435	84.5
13	Soepardi	72	Tadalafil 5 mg	18	3	18	6.5	185	72.5
14	Mulyadi	70	Tadalafil 5 mg	12	2	17	10.3	110	76
15	Abdulbar Effendi	70	Tadalafil 5 mg	3	1	7	13.7	281	67.42
16	Anto	65	Tadalafil 5 mg	8	3	19	15.9	301	41

Lampiran

Analisis Statistik

1. Umur (tahun)

Group Statistics

Jenis Obat		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Umur (th)	Tadalafil 2.5 mg	8	64.38	7.405	2.618
	Tadalafil 5 mg	8	62.25	8.697	3.075

Tests of Normality

Jenis Obat		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Tadalafil 2.5 mg	Umur (th)	.199	8	.200	.946	8	.667
Tadalafil 5 mg	Umur (th)	.189	8	.200	.928	8	.500

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Umur (th)	Equal variances assumed	.509	.487	.526	14	.607	2.125	4.039	-6.537	10.787
	Equal variances not assumed			.526	13.653	.607	2.125	4.039	-6.558	10.808

2. Indeks Massa Tubuh (kg/cm²)

Group Statistics

Jenis Obat		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Indeks Massa Tubuh (kg/cm ²)	Tadalafil 2.5 mg	8	25.2138	3.37207	1.19221
	Tadalafil 5 mg	8	24.7412	3.12459	1.10471

Tests of Normality

Jenis Obat		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Indeks Massa Tubuh (kg/cm ²)	Tadalafil 2.5 mg	.176	8	.200*	.920	8	.426
	Tadalafil 5 mg	.184	8	.200*	.911	8	.363

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
IMT (kg/cm ²)	Equal variances assumed	.059	.812	.291	14	.776	.47250	1.62534	-3.01351	3.95851
	Equal variances not assumed			.291	13.919	.776	.47250	1.62534	-3.01541	3.96041

3. Volume Prostat (ml)

Group Statistics

Jenis Obat		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Volume Prostat (cc)	Tadalafil 2.5 mg	8	41.0888	15.34262	5.42443
	Tadalafil 5 mg	8	41.3813	19.96611	7.05909

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Volume Prostat (cc)	Equal variances assumed	.678	.425	-.033	14	.974	-.29250	8.90254	-19.38655	18.80155
	Equal variances not assumed			-.033	13.130	.974	-.29250	8.90254	-19.50599	18.92099

4. PSA (ng/ml)

Group Statistics

Jenis Obat		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Nilai PSA (ng/ml)	Tadalafil 2.5 mg	8	4.0900	3.34023	1.18095
	Tadalafil 5 mg	8	3.8288	2.50459	.88551

Tests of Normality

Jenis Obat		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Nilai PSA (ng/ml)	Tadalafil 2.5 mg	.233	8	.200*	.916	8	.395
	Tadalafil 5 mg	.223	8	.200*	.925	8	.472

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Nilai PSA (ng/ml)	Equal variances assumed	.536	.476	.177	14	.862	.26125	1.47606	-2.90459	3.42709
	Equal variances not assumed			.177	12.981	.862	.26125	1.47606	-2.92807	3.45057

5. IPSS (Sebelum Terapi)

Group Statistics

		Jenis Obat	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Nilai IPSS Sebelum Terapi	Tadalafil 2.5 mg		8	14.00	4.140	1.464
	Tadalafil 5 mg		8	19.13	6.490	2.295

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Nilai IPSS Sebelum Terapi	Tadalafil 2.5 mg	.250	8	.150	.907	8	.330
	Tadalafil 5 mg	.239	8	.200*	.954	8	.751

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Nilai IPSS Sebelum Terapi	Equal variances assumed	1.814	.199	-1.863	14	.081	-5.125	2.722	-10.963	.713
	Equal variances not assumed			-1.863	11.888	.084	-5.125	2.722	-11.062	.812

6. Kualitas Hidup (Sebelum Terapi)

Group Statistics

		Jenis Obat	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Nilai QoL Sebelum Terapi	Tadalafil 2.5 mg		8	3.75	.707	.250
	Tadalafil 5 mg		8	4.25	.707	.250

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Nilai QoL Sebelum Terapi	Tadalafil 2.5 mg	.263	8	.109	.827	8	.056
	Tadalafil 5 mg	.263	8	.109	.827	8	.056

a. Lilliefors Significance Correction

		Independent Samples Test					t-test for Equality of Means			
		Levene's Test for Equality of Variances					Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)			Lower	Upper
Nilai Qof. Sebelum Terapi	Equal variances assumed	.000	1.000	-1.414	14	.179	-.500	.354	-1.258	.258
	Equal variances not assumed			-1.414	14.000	.179	-.500	.354	-1.258	.258

7. IIEF-5 (Sebelum Terapi)

Group Statistics

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Nilai IIEF5 Sebelum Terapi	Tadalafil 2.5 mg	8	12.25	4.621	1.634
	Tadalafil 5 mg	8	13.25	4.528	1.601

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
Jenis Obat		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Nilai IIEF5 Sebelum Terapi	Tadalafil 2.5 mg	.189	8	.200	.884	8	.206
	Tadalafil 5 mg	.190	8	.200*	.950	8	.707

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

		Independent Samples Test					t-test for Equality of Means			
		Levene's Test for Equality of Variances					Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)			Lower	Upper
Nilai IIEF5 Sebelum Terapi	Equal variances assumed	.011	.920	-.437	14	.669	-1.000	2.287	-5.906	3.906
	Equal variances not assumed			-.437	13.994	.669	-1.000	2.287	-5.906	3.906

8. Qmax (ml/detik) dan *Voided Volume* (ml) (Sebelum Terapi)

Group Statistics

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Qmax Sebelum Terapi	Tadalafil 2.5 mg	8	11.1125	3.20198	1.13207
	Tadalafil 5 mg	8	9.5875	3.24761	1.14820

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
Jenis Obat		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Qmax Sebelum Terapi	Tadalafil 2.5 mg	.200	8	.200*	.906	8	.329
	Tadalafil 5 mg	.200	8	.200*	.942	8	.626

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Omax Sebelum Terapi	Equal variances assumed	.037	.851	.946	14	.360	1.52500	1.61244	-1.93333	4.98333
	Equal variances not assumed			.948	13.997	.360	1.52500	1.61244	-1.93340	4.98340

Group Statistics

		Jenis Obat	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Voided Volume Sebelum Terapi	Tadalafil 2.5 mg		8	186.2500	74.29045	26.26564
	Tadalafil 5 mg		8	264.1250	155.47387	54.96831

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Voided Volume Sebelum Terapi	Tadalafil 2.5 mg	.187	8	.200	.911	8	.364
	Tadalafil 5 mg	.284	8	.057	.826	8	.055

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Voided Volume Sebelum Terapi	Equal variances assumed	2.234	.157	-1.278	14	.222	-77.87500	60.92128	-208.53810	52.78810
	Equal variances not assumed			-1.278	10.038	.230	-77.87500	60.92128	-213.54813	57.79613

9. PVR (ml) (Sebelum Terapi)

Group Statistics

		Jenis Obat	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
PVR Sebelum Terapi	Tadalafil 2.5 mg		8	38.2213	28.59629	10.11032
	Tadalafil 5 mg		8	60.5188	32.88971	11.62827

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
PVR Sebelum Terapi	Tadalafil 2.5 mg	.238	8	.200*	.869	8	.148
	Tadalafil 5 mg	.213	8	.200*	.886	8	.212

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

		Independent Samples Test					t-test for Equality of Means				
		Levene's Test for Equality of Variances								95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper	
PVR Sebelum Terapi	Equal variances assumed	.691	.420	-1.447	14	.170	-22.29750	16.40893	-55.34637	10.75137	
	Equal variances not assumed			-1.447	13.735	.170	-22.29750	16.40893	-55.40635	10.81135	

10. IPSS (Sesudah Terapi)

Group Statistics

		Jenis Obat	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Nilai IPSS Sesudah Terapi	Tadalafil 2.5 mg		8	9.13	2.167	.766
	Tadalafil 5 mg		8	11.25	6.756	2.389

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Nilai IPSS Sesudah Terapi	Tadalafil 2.5 mg	.227	8	.200 [*]	.855	8	.107
	Tadalafil 5 mg	.185	8	.200 [*]	.921	8	.439

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

		Independent Samples Test					t-test for Equality of Means				
		Levene's Test for Equality of Variances								95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper	
Nilai IPSS Sesudah Terapi	Equal variances assumed	14.275	.002	-.847	14	.411	-2.125	2.508	-7.505	3.255	
	Equal variances not assumed			-.847	8.425	.420	-2.125	2.508	-7.859	3.609	

11. QoL (Sesudah Terapi)

Group Statistics

		Jenis Obat	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Nilai QoL Sesudah Terapi	Tadalafil 2.5 mg		8	2.25	.707	.250
	Tadalafil 5 mg		8	2.88	1.126	.398

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Nilai QoL Sesudah Terapi	Tadalafil 2.5 mg	.263	8	.109	.827	8	.056
	Tadalafil 5 mg	.331	8	.010	.844	8	.082

a. Lilliefors Significance Correction

		Independent Samples Test									
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
										Lower	Upper
Nilai Gol. Sesudah Terapi	Equal variances assumed	.144	.710	-1.330	14	.205	-.625	.470	-1.633	.383	
	Equal variances not assumed			-1.330	11.778	.209	-.625	.470	-1.651	.401	

12. IIEF-5 (Sesudah Terapi)

Group Statistics

		Jenis Obat	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Nilai IIEF5 Sesudah Terapi	Tadalafil 2.5 mg		8	15.75	6.453	2.282
	Tadalafil 5 mg		8	17.25	4.892	1.729

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Nilai IIEF5 Sesudah Terapi	Tadalafil 2.5 mg	.261	8	.115	.887	8	.220
	Tadalafil 5 mg	.230	8	.200*	.862	8	.124

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

		Independent Samples Test									
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
										Lower	Upper
Nilai IIEF5 Sesudah Terapi	Equal variances assumed	1.420	.253	-.524	14	.809	-1.500	2.883	-7.640	4.640	
	Equal variances not assumed			-.524	13.048	.809	-1.500	2.883	-7.683	4.683	

13. Qmax (ml/s) dan Voided Volume (ml) (Sesudah Terapi)

Group Statistics

		Jenis Obat	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Qmax Sesudah Terapi	Tadalafil 2.5 mg		8	12.4000	5.36124	1.89548
	Tadalafil 5 mg		8	10.6625	3.37255	1.19238

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Qmax Sesudah Terapi	Tadalafil 2.5 mg	.169	8	.200	.902	8	.300
	Tadalafil 5 mg	.168	8	.200*	.944	8	.655

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Qmax Sesudah Terapi	Equal variances assumed	1.052	.322	.776	14	.451	1.73750	2.23933	-3.06540	8.54040
	Equal variances not assumed			.776	11.790	.453	1.73750	2.23933	-3.15125	6.62625

Group Statistics

Jenis Obat		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Voided Volume Sesudah Terapi	Tadalafil 2.5 mg	8	218.7500	79.41707	28.07818
	Tadalafil 5 mg	8	250.1250	99.33556	35.12042

Tests of Normality

Jenis Obat		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Voided Volume Sesudah Terapi	Tadalafil 2.5 mg	.255	8	.134	.876	8	.171
	Tadalafil 5 mg	.179	8	.200*	.958	8	.795

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Voided Volume Sesudah Terapi	Equal variances assumed	.580	.459	-.698	14	.497	-31.37500	44.96474	-127.81478	65.06478
	Equal variances not assumed			-.698	13.353	.497	-31.37500	44.96474	-128.25504	65.50504

14. PVR (ml) (Sesudah Terapi)

Group Statistics

Jenis Obat		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
PVR Sesudah Terapi	Tadalafil 2.5 mg	8	49.9350	22.35556	7.90388
	Tadalafil 5 mg	8	57.1525	24.12175	8.52833

Tests of Normality

Jenis Obat		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
PVR Sesudah Terapi	Tadalafil 2.5 mg	.152	8	.200	.933	8	.542
	Tadalafil 5 mg	.290	8	.047	.863	8	.128

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

		Independent Samples Test									
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
										Lower	Upper
PVR Sesudah Terapi	Equal variances assumed	.272	.610	-1.621	14	.545	-7.21750	11.62771	-32.16648	17.72146	
	Equal variances not assumed			-1.621	13.920	.545	-7.21750	11.62771	-32.16995	17.73495	

15. Perbandingan IPSS Sebelum dan Sesudah Terapi

		Paired Samples Test					t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference					
							Lower	Upper		
Tadalafil 2.5 mg	Pair 1	Nilai IPSS Sebelum Terapi - Nilai IPSS Sesudah Terapi	4.875	2.850	1.008	2.492	7.258	4.837	7	.002
Tadalafil 5 mg	Pair 1	Nilai IPSS Sebelum Terapi - Nilai IPSS Sesudah Terapi	7.875	3.944	1.394	4.578	11.172	5.648	7	.001

16. Perbandingan Kualitas Hidup Sebelum dan Sesudah Terapi

		Paired Samples Test					t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference					
							Lower	Upper		
Tadalafil 2.5 mg	Pair 1	Nilai QoL Sebelum Terapi - Nilai QoL Sesudah Terapi	1.500	.756	.267	.868	2.132	5.612	7	.001
Tadalafil 5 mg	Pair 1	Nilai QoL Sebelum Terapi - Nilai QoL Sesudah Terapi	1.375	.918	.324	.809	2.141	4.245	7	.004

17. Perbandingan IIEF-5 Sebelum dan Sesudah Terapi

		Paired Samples Test					t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference					
							Lower	Upper		
Tadalafil 2.5 mg	Pair 1	Nilai IIEF5 Sebelum Terapi - Nilai IIEF5 Sesudah Terapi	-3.500	2.619	.926	-5.689	-1.311	-3.760	7	.007
Tadalafil 5 mg	Pair 1	Nilai IIEF5 Sebelum Terapi - Nilai IIEF5 Sesudah Terapi	-4.000	3.295	1.165	-6.755	-1.245	-3.434	7	.011

18. Perbandingan Qmax (ml/s) Sebelum dan Sesudah Terapi

		Paired Samples Test					t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference					
							Lower	Upper		
Tadalafil 2.5 mg	Pair 1	Qmax Sebelum Terapi - Qmax Sesudah Terapi	-1.26750	4.87118	1.75758	-5.44351	2.86851	-.733	7	.488
Tadalafil 5 mg	Pair 1	Qmax Sebelum Terapi - Qmax Sesudah Terapi	-1.07500	2.76186	.97646	-3.38397	1.23397	-1.101	7	.307

19. Perbandingan PVR (ml) Sebelum dan Sesudah Terapi

Jenis Obat		Paired Samples Test					t	df	Sig. (2-tailed)	
		Paired Differences								
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference					
		Lower	Upper							
Tadalafil 2.5 mg	Pair 1	PVR Sebelum Terapi - PVR Sesudah Terapi	-11.71375	35.67538	12.61315	-41.53911	18.11161	-.929	7	.384
Tadalafil 5 mg	Pair 1	PVR Sebelum Terapi - PVR Sesudah Terapi	3.36625	27.18722	9.61213	-19.36283	26.09533	.350	7	.736

20. Perbandingan Perubahan IPSS antara Tadalafil 2,5 mg dan Tadalafil 5 mg

Group Statistics

Jenis Obat	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Perubahan IPSS Tadalafil 2.5 mg	8	-4.88	2.850	1.008
Tadalafil 5 mg	8	-7.88	3.944	1.394

Tests of Normality

Jenis Obat	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Perubahan IPSS Tadalafil 2.5 mg	.371	8	.002	.792	8	.023
Tadalafil 5 mg	.183	8	.200	.882	8	.195

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Perubahan IPSS is the same across categories of Jenis Obat.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.083 ₁	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

₁ Exact significance is displayed for this test.

21. Perbandingan Perubahan Kualitas Hidup antara Tadalafil 2,5 mg dan 5 mg

Group Statistics

Jenis Obat		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Perubahan QOL	Tadalafil 2.5 mg	8	-1.50	.756	.267
	Tadalafil 5 mg	8	-1.38	.916	.324

Tests of Normality

Jenis Obat		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Perubahan QOL	Tadalafil 2.5 mg	.371	8	.002	.724	8	.004
	Tadalafil 5 mg	.284	8	.057	.906	8	.324

a. Lilliefors Significance Correction

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Perubahan QOL is the same across categories of Jenis Obat.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.798 ₁	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

₁ Exact significance is displayed for this test.

22. Perbandingan Perubahan IIEF-5 antara Tadalafil 2,5 mg dan 5mg

Group Statistics

Jenis Obat		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Perubahan IIEF5	Tadalafil 2.5 mg	8	3.50	2.619	.926
	Tadalafil 5 mg	8	4.00	3.295	1.165

Tests of Normality

Jenis Obat		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Perubahan IIEF5	Tadalafil 2.5 mg	.201	8	.200*	.924	8	.460
	Tadalafil 5 mg	.244	8	.176	.920	8	.427

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

		Independent Samples Test					t-test for Equality of Means				
		Levene's Test for Equality of Variances								95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper	
Perubahan IIEF5	Equal variances assumed	.789	.366	-.336	14	.742	-.500	1.488	-3.692	2.692	
	Equal variances not assumed			-.336	13.321	.742	-.500	1.488	-3.707	2.707	

23. Perbandingan Perubahan Qmax antara Tadalafil 2,5 mg dan 5 mg

Group Statistics

Jenis Obat		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Perubahan Qmax	Tadalafil 2.5 mg	8	1.3875	4.94034	1.74667
	Tadalafil 5 mg	8	1.0750	2.76186	.97646

Tests of Normality

Jenis Obat		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Perubahan Qmax	Tadalafil 2.5 mg	.232	8	.200	.898	8	.280
	Tadalafil 5 mg	.239	8	.199	.886	8	.213

*. This is a lower bound of the true significance.
 a. Lilliefors Significance Correction

		Independent Samples Test					t-test for Equality of Means				
		Levene's Test for Equality of Variances								95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper	
Perubahan Qmax	Equal variances assumed	1.017	.330	.156	14	.878	.31250	2.00109	-3.97941	4.60441	
	Equal variances not assumed			.156	10.986	.879	.31250	2.00109	-4.09255	4.71755	

24. Perbandingan Perubahan PVR antara Tadalafil 2,5 mg dan 5 mg

Group Statistics

Jenis Obat		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Perubahan PVR	Tadalafil 2.5 mg	8	11.7138	35.67538	12.61315
	Tadalafil 5 mg	8	8.6087	25.83404	9.13371

Tests of Normality

Jenis Obat		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Perubahan PVR	Tadalafil 2.5 mg	.169	8	.200*	.951	8	.724
	Tadalafil 5 mg	.151	8	.200*	.930	8	.516

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Perubahan PVR	Equal variances assumed	1.170	.298	.199	14	.845	3.10500	15.57293	-30.29562	36.50562
	Equal variances not assumed			.199	12.758	.845	3.10500	15.57293	-30.60326	36.81326

