

PERBEDAAN KADAR PSA DAN TGF- β 1 TERHADAP PEMBERIAN KOMBINASI INHIBITOR 5 α -REDUKTASE (DUTASTERIDE) DAN ANTI ESTROGEN (TAMOXIFEN) PADA PASIEN BPH LUTS

Rachmat Budi Prasetyo, Soetojo, Doddy M. Soebadi, Hendromartono, Endang Retnowati, Widayat S, Widodo JP

ABSTRACT

Objective: To compare the PSA and TGF- β 1 plasma level before and after administration of a 5 α -reductase inhibitor (dutasteride) and an anti estrogen (tamoxifen) in nonobstructive patients with BPH. **Material and Method:** We enrolled 40 patients with a diagnosis of BPH without urinary retention. Patients were allocated into 4 groups of 10 patients and were given tamoxifen, dutasteride, a combination of tamoxifen and dutasteride, or placebo. We measured PSA and TGF- β 1 plasma levels at study entry and 3 months after administration. Data were analysed using SPSS 12. **Results:** Increase of TGF- β 1, as high as 54% ($2,18 \pm 0,88$ to $3,36 \pm 1,06$) in the tamoxifen group, 26% ($2,75 \pm 0,62$ to $3,47 \pm 0,82$) in the dutasteride group, and 92% ($2,37 \pm 0,75$ to $4,56 \pm 1,98$) in the combination group, was significant ($p < 0,05$). PSA was not significantly decreased in all groups ($p > 0,05$). PSA decreased 28% ($4,25 \pm 3,28$ to $3,06 \pm 3,08$) in the tamoxifen group, 27% ($2,20 \pm 2,17$ to $1,60 \pm 0,982$) in the dutasteride group, and 19% ($2,95 \pm 1,22$ to $2,40 \pm 1,78$) in the combination group. In the placebo group was no significant difference of both parameters. **Conclusion:** TGF- β 1 was significantly increased in all groups except in placebo. PSA was decreased in all groups but not significant statistically. We concluded that TGF- β 1 may better be used as a biomarker in the evaluation and management of BPH than PSA.

Keywords: PSA, TGF- β 1, tamoxifen, dutasteride.

Correspondence: Rachmat Budi Prasetyo, c/o: Departemen/SMF Urologi, FK Universitas Airlangga/RSU Dr. Soetomo. Jl. Prof. Dr. Moestopo 6–8 Surabaya 60286.

PENDAHULUAN

Benign prostatic hyperplasia (BPH) adalah tumor jinak yang paling sering ditemukan pada laki-laki, dan insidennya berhubungan dengan usia. Berdasarkan hasil penelitian otopsi, prevalensi BPH adalah 20% pada laki-laki usia 41 – 50 tahun, 50% pada usia 51 – 60 tahun, dan 90% pada usia diatas 80 tahun, sedangkan sepuluh persennya akan berkembang menjadi keganasan.^{1,2} Gejala obstruksi prostat juga berhubungan dengan usia. Kirby (1994) melaporkan bahwa angka kejadian BPH yang obstruktif pada usia sekitar 40 tahun sekitar 14%, pada usia 60 tahun 24%, sedangkan pada usia di atas 60 tahun sekitar 43%.³

Angka kejadian BPH di Indonesia belum pernah diteliti, tetapi sebagai gambaran *hospital prevalence* di dua rumah sakit besar di Jakarta, yaitu Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) dan Rumah Sakit Sumberwaras selama 3 tahun (1994 - 1997) terdapat 1040 kasus.⁴ Di RSU

Dr. Soetomo Surabaya, kejadian BPH Selama periode Januari – Desember 2005 didapatkan 123 pasien BPH yang dilakukan tindakan TUR-P. Dari 123 pasien BPH tersebut, didapatkan 70 pasien BPH yang disertai dengan retensio urine, sedangkan 53 pasien sisanya merupakan pasien BPH dengan LUTS.⁵

Keluhan yang disampaikan oleh pasien BPH sering kali berupa *lower urinary tract symptoms* (LUTS), yang diperkirakan 50% dari laki-laki pernah mengalami keluhan ini dalam hidupnya. LUTS terdiri atas gejala obstruksi serta iritasi yang meliputi frekuensi miksi meningkat, urgensi, nokturia, pancaran miksi lemah, dan sering terputus-putus (intermitensi), merasa tidak puas sehabis miksi, bahkan dapat terjadi retensio urine.^{6,7}

Etiologi BPH belum diketahui secara menyeluruh, banyak ilmuwan yang mencoba untuk mengetengahkan suatu hipotesis tentang mekanisme terjadinya BPH. Dari berbagai macam hipotesis yang telah ada, salah satu di

antaranya adalah teori peningkatan estrogen yang mengakibatkan terjadinya suatu peningkatan pertumbuhan sel stroma dan epitel. Ada pula teori interaksi faktor pertumbuhan pada epitel, yang menjelaskan adanya suatu peningkatan *epitel growth factor* (EGF) dan *fibroblast growth factor* (FGF), serta terjadi penurunan *transforming growth factor-β1* (TGF-β1).³

Salah satu terapi medikamentosa pada BPH adalah dengan menggunakan preparat inhibitor 5α-reduktase. Sediaan yang ada di pasaran adalah finasteride dan dutasteride. Finasteride melakukan blokade pada 5α-reduktase tipe 2, sedangkan dutasteride melakukan blokade pada tipe 1 maupun 2. Dutasteride dapat menurunkan kadar dihidrotestosteron di dalam serum dan di dalam prostat, menurunkan volume prostat sampai 26%, memperbaiki pancaran kencing sampai 2,2 cc/detik, serta menurunkan angka kejadian akut retensio urine hingga 57%, dan risiko pembedahan sampai 48% dalam 2 tahun. Kadar PSA juga mengalami penurunan sampai 52% pada bulan ke 24 terapi.^{8,9}

Dibandingkan dengan strategi terapi untuk menghambat aktifitas androgen dalam pengaruhnya terhadap BPH, penggunaan inhibitor estrogen masih sedikit dipelajari. Hormon estrogen mempunyai kemampuan untuk mensupresi TGF-β1,¹⁰ sedangkan TGF-β1 ini diproduksi oleh sel prostat, yang sangat berperan dalam menghambat pertumbuhan sel atau proliferasi epitel dari berbagai jaringan.^{11,12} Efek dari estrogen selain mensupresi dari TGF-β1 dapat juga merangsang proliferasi dari epitel, proliferasi sel stroma, dan hiperplasia sel stroma prostat, yang pada akhirnya terjadi BPH.¹³

Penelitian pada tikus putih menunjukkan bahwa pemberian estrogen dapat meningkatkan proliferasi pada jaringan prostat, ekspresi EGF di kelenjar prostat, dan menurunkan ekspresi TGF-β1 secara bermakna, sehingga proliferasi prostat akan meningkat.¹⁴ Pada penelitian Nugroho (2006), menunjukkan bahwa pada pasien BPH didapatkan peningkatan kadar estrogen dan penurunan kadar TGF-β1.¹⁵

PSA merupakan serine protease yang dihasilkan oleh epitel prostat dan kelenjar periuretra, serta menjadi salah satu petanda tumor (*tumor marker*) untuk kanker prostat. PSA akan meningkat pada kanker prostat, tetapi peningkatan PSA tersebut tidak pasti suatu kanker prostat, karena pada BPH kadang didapatkan juga PSA yang meningkat sekitar 21%, sehingga kadar PSA pada BPH sering juga dihubungkan dengan usia dan volume prostat.¹⁶

TUJUAN PENELITIAN

Membuktikan adanya perbedaan kadar TGF-β1 dan kadar PSA dalam plasma pasien BPH LUTS tanpa

komplikasi, sebelum dan sesudah diberikan preparat inhibitor 5α-reduktase (dutasteride) dan anti estrogen (tamoxifen).

BAHANNAN CARA

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan desain penelitian *pre post test control group design*. Penelitian ini dikerjakan pada pasien BPH LUTS tanpa komplikasi, yang datang ke Poliklinik Urologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Didapatkan 40 orang sampel yang dibagi menjadi 4 kelompok secara random, dan masing-masing kelompok terdiri dari 10 orang sampel.

Kelompok 1 adalah pasien BPH LUTS tanpa komplikasi yang diberikan plasebo selama 3 bulan, dan dievaluasi pre dan post pemberian. Kelompok 2 adalah pasien BPH LUTS tanpa komplikasi yang diberikan inhibitor 5α-reduktase (dutasteride) selama 3 bulan, dan dievaluasi pre dan post pemberian. Kelompok 3 adalah pasien BPH LUTS tanpa komplikasi yang diberikan anti estrogen (tamoxifen) selama 3 bulan, dan dievaluasi pre dan post pemberian. Kelompok 4 adalah pasien BPH LUTS tanpa komplikasi, yang diberikan inhibitor 5α-reduktase (dutasteride) dan anti estrogen (tamoxifen) selama 3 bulan, dievaluasi pre dan post pemberian.

Kriteria inklusi pada penelitian ini, adalah pasien pria yang didiagnosis BPH LUTS tanpa komplikasi secara klinis maupun radiologis, berusia lebih dari 51 tahun, dan pancaran kencing kurang dari 15 cc/detik dengan volume kencing lebih dari 150 cc (sesuai dengan kriteria obstruksi dan *borderline* pada pemeriksaan uroflowmetri). Kadar PSA < 4 ng/ml, atau apabila lebih harus dibuktikan tidak ada keganasan (kemungkinan keganasan bila PSA < 4 ng/ml adalah 15%).

Setelah didapatkan data untuk setiap variabel penelitian, maka untuk menguji hipotesis penelitian dilakukan pengujian menggunakan uji beda dua sampel berpasangan, yang dilakukan pada data penelitian sebelum dan sesudah perlakuan. Uji statistik yang digunakan adalah uji-t dua sampel berpasangan (*paired t-test*), karena bertujuan untuk melihat perbedaan sebelum dan sesudah perlakuan dan data berskala rasio (PSA dan TGF-β1 keduanya berskala rasio).

Sebelum dilakukan uji statistik baik parametrik maupun non parametrik, terlebih dahulu dilakukan uji normalitas data. Data dikatakan berdistribusi normal jika pola distribusi data membentuk kurva seperti bentuk *bell shape* atau lonceng, bila didapatkan data berdistribusi normal, maka uji statistik yang digunakan adalah uji parametrik.

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan umurnya, usia pasien termuda adalah 55 tahun dan yang tertua 74 tahun. Pada kelompok perlakuan tamoxifen, yang terbanyak pada kelompok umur 61 – 65 tahun sebanyak 6 orang (60%). Pada kelompok perlakuan dutasteride 60% sampel berumur 66 – 70 tahun, dan pada kelompok kombinasi tamoxifen dan dutasteride 40% sampel berumur 66 – 70 tahun.

Secara keseluruhan, kadar PSA sebelum mendapat perlakuan adalah antara 0,5 - 13,2 ng/ml dengan rerata 3,23 ng/ml, dan setelah mendapat perlakuan berkisar antara 0,2 - 9,0 ng/ml dengan rerata 2,41 ng/ml. Kadar TGF- β 1 sebelum mendapat perlakuan adalah antara 0,59 - 11,62 ng/ml dengan rerata 3,06 ng/ml, dan setelah mendapat perlakuan berkisar antara 1,75 - 9,68 ng/ml dengan rerata 3,76 ng/ml.

Didapatkan PSA maupun TGF- β 1 pada kelompok tamoxifen, dutasteride, kombinasi, dan plasebo sebelum dan sesudah perlakuan semuanya berdistribusi normal, dengan tingkat signifikansi lebih besar dari 0,05, sehingga statistik uji yang digunakan adalah statistik parametrik yaitu dengan uji *paired t-test*.

Tabel 1 menunjukkan terdapat penurunan rerata kadar PSA plasma setelah pemberian tamoxifen sebesar 1,19, dari 4,25 + 3,277 menjadi 3,06 + 3,076, dengan uji t berpasangan didapatkan nilai t hitung 1,81 dan signifikansi sebesar 0,104. Oleh karena signifikansi lebih besar dari 0,05, maka dapat disimpulkan tidak ada perbedaan bermakna kadar PSA sebelum dan sesudah pemberian tamoxifen, atau dapat juga diartikan terdapat penurunan kadar PSA yang tidak signifikan secara statistik setelah pemberian tamoxifen.

Pada pemberian dutasteride terdapat penurunan rerata kadar PSA sebesar 0,60, dari 2,20 + 2,166 menjadi 1,60 + 0,979, dengan uji t berpasangan didapatkan nilai t hitung 1,06 dan signifikansi sebesar 0,315. Oleh karena signifikansi lebih besar dari 0,05, maka dapat disimpulkan tidak ada perbedaan bermakna kadar PSA sebelum dan sesudah pemberian dutasteride, atau dapat juga diartikan terdapat penurunan kadar PSA yang tidak signifikan setelah pemberian dutasteride.

Pada pemberian kombinasi tamoxifen dan dutasteride terdapat penurunan rerata kadar PSA sebesar 0,55, dari 2,95 + 1,219 menjadi 2,40 + 1,785, dengan uji t berpasangan didapatkan nilai t hitung 0,99 dan signifikansi sebesar 0,348. Oleh karena signifikansi lebih besar dari 0,05, maka dapat disimpulkan tidak ada perbedaan bermakna kadar PSA sebelum dan sesudah pemberian kombinasi tamoxifen dan dutasteride, atau dapat juga diartikan terdapat penurunan kadar PSA yang tidak signifikan, setelah pemberian kombinasi tamoxifen dan dutasteride.

Pada pemberian plasebo terdapat penurunan rerata kadar PSA sebesar 0,93, dari 3,50 + 3,315 menjadi 2,57 + 1,417, dengan uji t berpasangan didapatkan nilai t hitung 0,88 dan signifikansi sebesar 0,402. Oleh karena signifikansi lebih dari besar dari 0,05, maka dapat disimpulkan tidak ada perbedaan bermakna kadar PSA sebelum dan sesudah pemberian plasebo, atau dapat juga diartikan terdapat penurunan kadar PSA yang tidak signifikan setelah pemberian plasebo.

Tabel 2 menunjukkan terdapat peningkatan rerata kadar TGF- β 1 plasma setelah pemberian tamoxifen sebesar -1,180, dari 2,179 + 0,857 menjadi 3,359 + 1,055, dengan uji t berpasangan didapatkan nilai t hitung -3,189 dan signifikansi sebesar 0,011. Oleh karena signifikansi lebih kecil dari 0,05, maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan bermakna kadar TGF- β 1 sebelum dan sesudah pemberian tamoxifen, atau dapat juga diartikan terdapat peningkatan kadar TGF- β 1 yang signifikan setelah pemberian tamoxifen.

Pada pemberian dutasteride terdapat peningkatan rerata kadar TGF- β 1 plasma setelah pemberian dutasteride sebesar -0,725, dari 2,749 + 0,617 menjadi 3,474 + 0,821, dengan uji t berpasangan didapatkan nilai t hitung -2,461 dan signifikansi sebesar 0,036. Oleh karena signifikansi lebih kecil dari 0,05, maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan bermakna kadar TGF- β 1 sebelum dan sesudah pemberian dutasteride, atau dapat juga diartikan terdapat peningkatan kadar TGF- β 1 yang signifikan setelah pemberian dutasteride.

Pada pemberian kombinasi tamoxifen dan dutasteride, terdapat peningkatan rerata kadar TGF- β 1 plasma setelah pemberian kombinasi tamoxifen dan dutasteride sebesar -2,193, dari 2,371 + 0,748 menjadi 4,564 + 1,981, dengan uji t berpasangan didapatkan nilai t hitung -3,372 dan signifikansi sebesar 0,008. Oleh karena signifikansi lebih kecil dari 0,05, maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan bermakna kadar TGF- β 1 sebelum dan sesudah pemberian kombinasi tamoxifen dan dutasteride, atau dapat juga diartikan terdapat peningkatan kadar TGF- β 1 yang signifikan, setelah pemberian kombinasi tamoxifen dan dutasteride.

Pada pemberian plasebo terdapat penurunan rerata kadar TGF- β 1 plasma setelah pemberian plasebo sebesar 1,328, dari 4,948 + 2,653 menjadi 3,620 + 0,859, dengan uji t berpasangan didapatkan nilai t hitung 1,706 dan signifikansi sebesar 0,122. Oleh karena signifikansi lebih besar dari 0,05, maka dapat disimpulkan tidak ada perbedaan bermakna kadar TGF- β 1 sebelum dan sesudah pemberian plasebo, atau dapat juga diartikan terdapat penurunan kadar TGF- β 1 yang tidak signifikan setelah pemberian plasebo.

Tabel 1. Hasil uji t sampel berpasangan pada PSA sebelum dan sesudah perlakuan tamoxifen, dutasteride, kombinasi, dan plasebo.

	Kelompok	Mean	Std. Deviation	Selisih pre - post	t hitung	Sig.
Tamoxifen	PSA Pre	4,250	3,277	1,190	1,808	0,104
	PSA Post	3,060	3,076			
Dutasteride	PSA Pre	2,200	2,166	0,600	1,065	0,315
	PSA Post	1,600	0,979			
Kombinasi	PSA Pre	2,950	1,219	0,550	0,990	0,348
	PSA Post	2,400	1,785			
Plasebo	PSA Pre	3,500	3,315	0,930	0,880	0,402
	PSA Post	2,570	1,417			

Tabel 2. Hasil uji t sampel berpasangan pada TGF-β1 sebelum dan sesudah perlakuan tamoxifen, dutasteride, kombinasi, dan plasebo.

	Kelompok	Mean	Std. Deviation	Selisih pre - post	t hitung	Sig.
Tamoxifen	TGF-B1 Pre	2,179	0,857	-1,180	-3,189	0,011
	TGF-β1 Post	3,359	1,055			
Dutasteride	TGF-β1 Pre	2,749	0,617	-0,725	-2,461	0,036
	TGF-β1 Post	3,474	0,821			
Kombinasi	TGF-β1 Pre	2,371	0,748	-2,193	-3,372	0,008
	TGF-β1 Post	4,564	1,981			
Plasebo	TGF-β1 Pre	4,948	2,653	1,328	1,706	0,122
	TGF-β1 Post	3,620	0,859			

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan kadar PSA pasien BPH LUTS sebelum mendapat perlakuan adalah antara 0,5 - 13,2 ng/ml dengan rerata 3,23 ng/ml, dan setelah mendapat perlakuan berkisar antara 0,2 - 9,0 ng/ml dengan rerata 2,41 ng/ml, dimana 78% dari sampel berumur 60 - 70 tahun. Price (2001) menyebutkan bahwa nilai PSA yang masih dianggap normal berbeda menurut kelompok umur, yaitu untuk kelompok umur 60 - 70 tahun disebutkan sebesar 2,2 ng/ml.¹⁷ Penelitian Tobing (2006) juga menyebutkan nilai PSA untuk usia 51 - 60 tahun adalah 0,84 ng/ml, usia 60 - 70 tahun sebesar 1,6 ng/ml, sedangkan untuk kelompok umur > 70 tahun adalah 4,5 ng/ml.¹⁸

Pada kelompok pasien yang mendapat perlakuan tamoxifen, didapatkan penurunan kadar PSA sebesar 1,19 ng/ml atau 28% dalam 3 bulan, yang ternyata secara statistik tidak signifikan ($p > 0,05$). Tamoxifen adalah suatu anti estrogen nonsteroidal yang bekerja dengan melakukan blokade pada reseptor estrogen (ER- α dan ER- β), sehingga estrogen tidak dapat terikat pada *binding site* dari reseptor estrogen. Bagaimana anti estrogen (tamoxifen) mempengaruhi AR yang spesifik terhadap androgen masih belum jelas, diduga tamoxifen secara

invitro juga mempengaruhi metabolisme testosteron, yaitu melalui induksi hambatan pada aktifitas 5 α -reduktase dan 17 β -*hydroxysteroid dehydrogenase* pada kelenjar prostat, sedangkan di dalam darah tamoxifen mempengaruhi pergeseran kedudukan androgen dari ikatannya dengan *sex hormone binding globulin*.^{19,20}

Pada kelompok perlakuan dutasteride, didapatkan penurunan kadar PSA sebesar 0,60 ng/ml atau 27% dalam 3 bulan, yang ternyata secara statistik tidak signifikan ($p > 0,05$). Peranan inhibitor 5 α -reduktase terhadap penurunan kadar PSA tampaknya melalui peran gen yang mentranskripsi PSA mRNA. Gen yang berperan dalam transkripsi PSA mengandung *androgen response element* (ARE), yaitu androgen reseptor (AR) setelah berikatan dengan androgen (testosteron atau DHT) akan berinteraksi dengan elemen respon ini untuk mentranskripsi dan mensekresi PSA mRNA.²¹

Pada kelompok perlakuan kombinasi tamoxifen dan dutasteride, didapatkan penurunan kadar PSA sebesar 0,55 ng/ml atau 19% dalam 3 bulan, dan secara statistik juga tidak signifikan ($p > 0,05$). Dibandingkan 2 kelompok perlakuan tunggal, tampaknya tidak didapatkan penurunan kadar PSA yang lebih besar. Penjelasan mengenai hal ini

masih belum jelas, apakah kombinasi dutasteride dan tamoxifen menyebabkan interaksi, atau metabolisme dutasteride di liver (human cytochrome P450 isoenzym CYP3A4) juga dipengaruhi tamoxifen.²²

Penurunan kadar PSA yang signifikan pada pemberian tamoxifen, dutasteride, maupun kombinasi keduanya dalam waktu 3 bulan, ternyata masih belum tercapai, dengan menambah waktu penelitian lebih lama (6 atau 12 bulan) diharapkan mendapatkan perbedaan yang bermakna.

Pada penelitian ini, didapatkan kadar TGF-β1 pasien BPH LUTS sebelum mendapat perlakuan adalah antara 0,59 - 11,62 ng/ml dengan rerata 3,06 ng/ml, dan setelah mendapat perlakuan berkisar antara 1,75 - 9,68 ng/ml dengan rerata 3,76 ng/ml. Penelitian Wolff (1998), menyebutkan kadar TGF-β1 berkisar antara 22,3 - 35,7 ng/ml,²³ sedangkan penelitian Tobing (2006), reratanya adalah 14,75.¹⁸

Pada kelompok pasien yang mendapat perlakuan tamoxifen, didapatkan peningkatan kadar TGF-β1 yang signifikan ($p = 0,011$, $p < 0,05$) sebesar 1,18 ng/ml atau 54% dalam 3 bulan. Estrogen mempunyai peran dalam menghambat degradasi dari DHT dan meningkatkan aktifitas dari enzim 5α-reduktase secara sinergis,²⁴ disamping itu estrogen juga mempunyai kemampuan untuk menekan ekspresi TGF-β1.^{10,14} Dengan demikian, pemberian preparat anti estrogen (tamoxifen) yang berperan melakukan blokade terhadap reseptor estrogen, pada akhirnya dapat meningkatkan kadar TGF-β1.

Pada kelompok perlakuan dutasteride, didapatkan peningkatan kadar TGF-β1 yang signifikan ($p = 0,036$, $p < 0,05$) sebesar 0,725 ng/ml atau 26% dalam 3 bulan. Androgen (testosteron dan DHT) memiliki kemampuan menekan ekspresi TGF-β1 yang mengakibatkan berkurangnya apoptosis. TGF-β1 merupakan regulator utama dari apoptosis yang menunjukkan peran, seiring dengan absennya efek antagonistik dari DHT.¹³ Dutasteride merupakan *dual action* inhibitor 5α-reduktase yang menghambat, baik tipe 1 maupun tipe 2 5α-reduktase. Meskipun tipe 2 5α-reduktase predominant pada jaringan prostat, namun peran hambatan tipe 1 5α-reduktase pada jaringan perifer (terutama hati dan kulit) untuk menghasilkan DHT perifer, mungkin menjadi landasan klinis efek dutasteride dibandingkan finasteride.²⁵

Pada kelompok perlakuan kombinasi tamoxifen dan dutasteride, didapatkan peningkatan kadar TGF-β1 yang sangat signifikan ($p = 0,008$, $p < 0,05$) sebesar 2,193 ng/ml atau 92% dalam 3 bulan. Tampaknya kombinasi dutasteride dengan tamoxifen sangat efektif meningkatkan kadar

TGF-β1, namun masih diperlukan *clinical trial* dengan jumlah sampel yang lebih besar dan waktu yang lebih lama, untuk mengetahui efektifitas dan efikasi obat antar kelompok perlakuan.

Pada kelompok plasebo, hasil yang didapat adalah terjadi penurunan PSA yang secara statistik tidak bermakna ($p > 0,05$) sebesar 0,93 ng/ml atau 27% dalam waktu 3 bulan. Penjelasan mengenai terjadinya penurunan kadar PSA pada kelompok plasebo masih belum begitu jelas, ada kemungkinan kadar awal PSA sebelum perlakuan memang tinggi dan turun menuju normal dalam waktu 3 bulan, atau mungkin ada perubahan pola diet. Pemberian plasebo ternyata menyebabkan penurunan kadar TGF-β1 sebesar 1,328 ng/ml atau 27% dalam waktu tiga bulan. Penurunan kadar TGF-β1 ini meskipun tidak terlalu besar dan tidak signifikan ($p > 0,05$), namun secara klinis mungkin dapat terjadi bertambah beratnya keluhan pasien. Maka setelah penelitian berakhir, kelompok plasebo diberikan terapi sesuai dengan protokol yang berlaku di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

SIMPULAN

Pemberian tamoxifen, dutasteride, maupun kombinasi tamoxifen dan dutasteride, tidak menurunkan kadar PSA plasma secara signifikan, dan meningkatkan kadar TGF-β1 secara signifikan pada pasien BPH LUTS.

DAFTAR PUSTAKA

1. Presti JC Jr. Neoplasm of the prostat gland. In: Tanagho EA, Mc Anich JW, ed. Smith's General Urology, 15th ed. International edition. Mc Graw Hill; 2000. p. 399-417.
2. Jones DA. Benign prostatic hypertrophy and lower urinary tract dysfunction. In: Weis MR, George N Jr., O'Reilly PH, ed. Comprehensive Urology. London: Mosby; 2001. p. 451-63.
3. Kirby RS, Fitzpatrick A. Shared care for prostatic diseases. MSD. Oxford; 1994. p. 37-42.
4. Rahardjo D. Prostat. Edisi 1. Asian Medical. Jakarta; 1999. P. 10-11.
5. Prasetyo RB, Soetojo. Analisis flowmetri pada penderita BPH non obstruktif yang dilakukan TUR-P. Studi Analitik Retrospektif dari Penderita yang Dirawat di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode tahun 2005. Surabaya; 2006. p. 1-29.
6. n'Ancona FCH, Francisca EAE. Quality of life assessment in patients treated with lower energy thermotherapy (Prostasoft 2.0). The Journal of Urology 1997; 158: 1839-44.
7. Claus GR, Fiona C. The effects of transurethral needle ablation and resection of the prostate on pressure flow urodynamic parameters. The Journal of Urology 1999; 162:

- 92–7.
8. Clark RV, Hermann DJ. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride a dual 5 α -reductase inhibitor. *The Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89 (5): 2179–84.
 9. Seppelt U. Correlation among prostate stroma, plasma estrogen levels, and urinary estrogen excretion in patients with benign prostatic hypertrophy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1978; 47: 1230–5 (Abstract).
 10. Matsuda T, Yamamoto T, Muraguchi A, Saatcioglu F. Cross talk between transforming growth factor-beta and estrogen receptor signaling through smas-3. Department of Immunology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan. *J Biol Chem* 2001; 276 (46): 42908–14.
 11. Story MT. Regulation of prostatic growth by fibroblast growth factors. *World Journal of Urology* 1995; 13 (5): 297–305.
 12. Mc Connell JD, Roehrborn CG. Etiology, pathophysiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein A ed. *Campbell's Urology*, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 1297–330.
 13. Griffiths, Denis LJ, Turkes A. Oestrogens, phyto-oestrogens, and the pathogenesis of prostatic disease. 2002. p. 67–158.
 14. Soetoyo. Pengaruh pemberian kombinasi inhibitor 5 α -reduktase dan estrogen pada proliferasi jaringan prostat. Surabaya; 2004. p. 1–169.
 15. Nugroho E, Soetoyo. Perbandingan kadar estrogen dalam serum dan TGF- β 1 dalam plasma pada penderita BPH – non BPH di atas 50 tahun, dan usia muda. Surabaya; 2006. p. 1–72.
 16. Di Silverio F, Sciarra A, Monti S. Can the intraprostatic concentration of epidermal growth factor influence the variance of serum prostatic specific antigen levels in patients with benign prostatic hyperplasia? *Journal of Urology* 1999; 161: 128–32.
 17. Price CP, Allard J, Davies G. Pre and post analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 188–216.
 18. Tobing M, Endang R, Soetoyo. Hubungan antara kadar TGF- β 1 dengan PSA plasma pada penderita BPH dan non BPH di RSUD Dr. Soetomo. 2006. p. 45–61.
 19. Habib FK, Rafati G, Robinson MR, Stitch SR. Effects of tamoxifen on the binding and metabolism of testosterone by human prostatic tissue and plasma in vitro. *Journal of Endocrinology* 1979; 83 (3): 369–78.
 20. Di Silverio F, D'Eramo G, Flamina GP, Buscarini M, Frascaro E, Mariani M, et al. Pharmacological combinations in the treatment of benign prostatic hypertrophy. France. *Journal of Urology* 1993; 99 (6): 316–20. Droeller MJ. Medical approach in the management of prostatic disease. *British Journal of Urology* 1997; 79 (2): 42–52.
 21. Atif MN, Nicholas AR, William R. Estradiol activates the prostate androgen Receptor and prostate-specific antigen secretion through the intermediacy of sex hormone-binding globulin. *American Society of Biochemistry and Molecular Biology* 1997; 272 (11): 6838–41.
 22. Regina O, Michael M, Ramzan I. Drug-metabolizing enzymes and transporters: Expression in the human prostate and roles in prostate drug disposition. *Journal of Andrology*; 2006; 27 (2).
 23. Wolff JM, Fandel T, Borchers H, Bremer B Jr, Jakse G. Transforming growth factor-beta 1 serum concentration in patients with prostatic cancer and benign prostatic hyperplasia. *British Journal of Urology* 1998; 81 (3): 403–5.
 24. Guilliams TG. BPH: The natural approach. *The Standard*. April 1998; 1 (1): 1–4.
 25. McConnell JD. Prostatic growth: New insights into hormonal regulation. *British Journal of Urology* 1995. p. 76–9.