

# HUBUNGAN TGF- $\beta$ 1 DAN ESTROGEN DENGAN VOLUME PROSTAT PADA PASIEN BPH, PASIEN TUA NON BPH, DAN PASIEN MUDA

<sup>1</sup>Boyke Soebhali, <sup>1</sup>Soetojo, <sup>1</sup>Doddy M. Soebadi, <sup>2</sup>Hendromartono, <sup>3</sup>Widodo JP

<sup>1</sup>Departemen/SMF Urologi, FK Universitas Airlangga/RSU Dr. Soetomo, Surabaya

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Penyakit Dalam, FK Universitas Airlangga/RSU Dr. Soetomo, Surabaya

<sup>3</sup>Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga/RSU Dr. Soetomo, Surabaya

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the correlation of TGF- $\beta$ 1 and estrogen with prostate volume in BPH patients, old patients without BPH and young patients. **Materials and methods:** We enrolled 30 patients and allocated them into three groups. First group consists of BPH patients, second group consists of old male patients with more than 55 years of age, and third group consists of young male patients with less than 40 years of age. We analyzed the level of TGF- $\beta$ 1 and estrogen in these patients. Transrectal USG was used to measure the prostate volume. We analyzed the correlations of TGF- $\beta$ 1 and estrogen level with prostate volume. **Results:** We found a positive strong correlation between estrogen and prostate volume in the BPH patient group ( $p=0,021$ ;  $r\text{ coeff}=0,786$ ). Other group showed no significant correlations. **Conclusion:** Estrogen plays an important role in BPH pathophysiology. Further research on the influence of estrogen in BPH patients is recommended.

**Keywords:** TGF- $\beta$ 1, Estrogen, BPH.

Correspondence: Boyke Soebhali, c/o: Departemen/SMF Urologi, FK Universitas Airlangga/RSU Dr. Soetomo. Jl. Prof. Dr. Moestopo 6-8, Surabaya 60286

## PENDAHULUAN

*Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH) merupakan salah satu tumor jinak yang sering ditemukan pada pria. Penelitian pada otopsi ditemukan 20% BPH terdapat pada pria usia 41 – 50 tahun, 50% BPH pada pria usia 51 – 60 tahun, 65% BPH pada pria usia 61 – 70 tahun, 80% BPH pada pria 71 – 80 tahun dan 90% BPH pada pria usia 81 – 90 tahun.<sup>1,2</sup>

BPH sebenarnya merupakan istilah histopatologi yaitu terjadinya peningkatan jumlah sel stroma dan sel epitel dari kelenjar prostat. Perubahan struktur prostat pada BPH meliputi perubahan volume dan histologi. Perubahan volume prostat terjadi bervariasi pada setiap umur. Beberapa penelitian *cross sectional* tentang volume prostat yang dibandingkan dengan usia dapat disimpulkan bahwa volume prostat meningkat menjadi 25 ml pada pria usia 30 tahun dan 35 – 45 ml pada pria usia 70 tahun.<sup>3</sup>

Belakangan ini, banyak ilmuwan yang mencoba untuk mengentengahkan suatu hipotesis tentang mekanisme terjadinya BPH. Dari berbagai macam hipotesis yang telah ada, di antaranya adalah teori peningkatan estrogen yang mengakibatkan terjadinya suatu peningkatan pertumbuhan sel stroma dan epitel. Ada pula teori interaksi faktor pertumbuhan pada epitel, yang menjelaskan adanya suatu peningkatan *epitel growth factor* (EGF), dan *fibroblast*

*growth factor* (FGF) serta terjadi penurunan *transforming growth factor- $\beta$ 1* (TGF- $\beta$ 1). Hormon estrogen mempunyai kemampuan untuk mensupresi TGF- $\beta$ 1,<sup>4</sup> sedangkan TGF- $\beta$ 1 ini diproduksi oleh sel prostat yang sangat berperan dalam menghambat pertumbuhan sel atau proliferasi epitel dari berbagai jaringan.<sup>5,6</sup> Efek dari estrogen selain mensupresi dari TGF- $\beta$ 1 dapat juga merangsang proliferasi dari epitel, proliferasi sel stroma, dan hiperplasia sel stroma prostat yang pada akhirnya menyebabkan terjadinya BPH.<sup>7</sup> Pada penelitian lain, pemberian estrogen dapat meningkatkan proliferasi pada jaringan prostat, EGF, dan FGF, sedangkan TGF- $\beta$ 1 kadarnya akan menurun, sehingga proliferasi prostat akan meningkat.<sup>8</sup>

## TUJUAN PENELITIAN

Mencari hubungan antara kadar TGF- $\beta$ 1 dalam plasma dan estrogen dalam serum pada pasien BPH, pasien non BPH di atas 50 tahun, dan pasien usia muda dengan volume prostat.

## BAHAN DAN CARA

Penelitian ini adalah studi observasional analitik dengan rancangan *case control* dan dilakukan sejak bulan Oktober 2005 – Januari 2006. Sampel dalam penelitian ini adalah 30 pasien yang berobat di RSU Dr. Soetomo Surabaya, baik yang menjalani rawat inap maupun rawat

jalan dan telah memenuhi kriteria inklusi. Ke 30 pasien tersebut dibagi menjadi 3 kelompok, dengan masing-masing kelompok terdiri dari 10 orang pasien.

Kelompok 1 adalah pasien pria yang didiagnosis sebagai BPH dan berusia diatas 50 tahun. Kelompok 2 merupakan kelompok kontrol I, adalah pasien pria yang dari pemeriksaan fisik dan radiologis tidak didapatkan adanya BPH dan berusia diatas 50 tahun, sedangkan kelompok 3 merupakan kelompok kontrol II adalah pria yang berusia muda antara 30 – 40 tahun dan tidak didapatkan adanya BPH.

Masing-masing kelompok awalnya berisi 10 orang, namun saat dilakukan pemeriksaan kadar estrogen ternyata ada 2 pasien kelompok BPH yang nilainya ekstrim, sehingga dikeluarkan dari kelompok. Total pasien kelompok BPH 8 orang, kelompok pasien tua non BPH 10 orang, dan kelompok pasien muda 10 orang.

Tiap sampel dari ketiga kelompok tersebut di atas dilakukan pengambilan spesimen dari darah vena, kemudian dikerjakan pemeriksaan kadar hormon estrogen dan TGF- $\beta$ 1 dengan menggunakan metode ELISA. Dalam hal ini, estrogen yang diperiksa adalah 17-estradiol (E2), oleh karena estradiol merupakan estrogen utama yang disekresi di dalam sirkulasi, kadarnya 12 kali estron (E1) dan 80 kali estriol (E3).

Uji statistik yang digunakan adalah uji korelasi Spearman, karena distribusi data yang tidak normal. Normalitas data ditentukan dengan menggunakan *Fisher's measure of skewness*. Data dinyatakan normal jika *Fisher's measure of skewness* bernilai antara -1,96 - 1,96 pada *level of confidence* 0,05.

## HASIL PENELITIAN

Berdasarkan umurnya, pada tiap kelompok penelitian dibagi menjadi 11 kelompok umur, mulai dari kelompok termuda mulai rentang 30 – 35 tahun dan yang tertua mulai rentang 81 – 85 tahun (tabel 1). Didapatkan pada kelompok BPH di atas 50 tahun, yang terbanyak pada kelompok umur 66 – 70 tahun dan 71 – 75 tahun, yakni didapatkan masing-masing sebanyak 3 orang (30%). Pada kelompok non BPH di atas 50 tahun, didapatkan yang terbanyak pada kelompok umur 51 – 55 tahun, yaitu sebanyak 4 orang (40%). Pada kelompok usia muda yang terbanyak pada kelompok umur 30 – 35 tahun, sebanyak 5 orang (50%).

Pada kelompok pasien BPH, didapatkan *mean* kadar estrogen  $139,76 \pm 143,595$  pg/ml. Hal ini menunjukkan nilai deviasi yang lebih besar dari nilai *mean*, yang berarti adanya variasi yang cukup besar pada nilai penelitian, sehingga perlu dilakukan uji *outlier*. Uji *outlier* yang digunakan yang digunakan pada penelitian ini adalah dengan menggunakan metode *box plot*. Hasil pengujian *box*

*plot* menunjukkan bahwa pada kelompok pasien BPH di atas 50 tahun didapatkan kadar estrogen dalam serum yang merupakan data *outlier*, yaitu pada data ke 6 ( $490,10$  pg/ml) dan data ke 8 ( $309,20$  pg/ml). Dengan demikian kedua data tersebut dieliminasi, sehingga keseluruhan data pada kelompok pasien BPH di atas 50 tahun yang tersisa adalah 8 data.

Nilai *mean* dan standar deviasi dihitung setelah dilakukan eliminasi data tersebut adalah  $74,79 \pm 7,132$  pg/ml. Korelasi antara kadar estrogen dan volume prostat dihitung dengan menggunakan *spearman test* dan didapatkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar estrogen dan volume prostat pada pasien BPH dengan korelasi positif. Adanya korelasi dinyatakan dari nilai *p* yang kurang dari 0,05, dan kekuatan hubungan dinyatakan dalam *correlation coefficient* (*r*).

Pada kelompok pasien BPH, didapatkan *mean* kadar TGF- $\beta$ 1  $10,47 \pm 4,50$  ng/ml. Uji korelasi dengan menggunakan *spearman test* menunjukkan tidak ada korelasi antara kadar TGF- $\beta$ 1 dan volume prostat pada pasien BPH, ditunjukkan dengan nilai *p* yang lebih dari 0,05.

Pada kelompok pasien usia di atas 50 tahun yang tidak menderita BPH, didapatkan kadar estrogen  $63,69 \pm 18,757$  pg/ml. Uji korelasi dengan menggunakan *spearman test* menunjukkan tidak ada hubungan antara kadar estrogen dalam serum pada pasien usia di atas 50 tahun yang tidak menderita BPH dengan volume prostat. Hal ini ditunjukkan dengan nilai *p* yang lebih dari 0,05.

Pada kelompok pasien usia di atas 50 tahun yang tidak menderita BPH, didapatkan kadar TGF- $\beta$ 1 dengan *mean*  $25,80 \pm 16,11$  ng/ml. Uji korelasi dengan menggunakan *spearman test* menunjukkan tidak ada hubungan antara volume prostat dan kadar TGF- $\beta$ 1 pada pasien berusia di atas 50 tahun yang tidak menderita BPH. Tidak adanya hubungan ini ditunjukkan dengan nilai *p* yang lebih dari 0,05.

Pada kelompok pasien berusia muda, didapatkan kadar estrogen dalam plasma estrogen dengan *mean*  $57,17 \pm 10,275$  pg/ml. Uji korelasi dengan menggunakan *spearman test* menunjukkan tidak ada hubungan antara kadar estrogen dan volume prostat pada pasien usia muda. Tidak adanya hubungan ini ditunjukkan dengan nilai *p* yang lebih dari 0,05.

Pada kelompok pasien berusia muda, didapatkan kadar estrogen dalam plasma estrogen dengan *mean*  $31,04 \pm 17,576$  ng/ml Uji korelasi dengan menggunakan *spearman test* menunjukkan tidak ada hubungan antara volume prostat dan kadar TGF- $\beta$ 1 pada pasien berusia muda (di bawah 40 tahun). Tidak adanya hubungan ini ditunjukkan dengan nilai *p* yang lebih dari 0,05.

**Tabel 1.** Hasil uji normalitas distribusi data pada pasien penelitian kelompok BPH, usia tua non BPH, dan usia muda.

Variabel	Skewness	Str. Err. of skewness	Fisher's measure of skewness	Normalitas distribusi
Volume prostat kelompok BPH	2,139	0,687	3,113	Tak normal
TGF-β kelompok BPH	0,814	0,687	1,184	Normal
Estrogen kelompok BPH	0,940	0,687	1,368	Normal
Volume prostat kelompok pasien tua non BPH	0,337	0,687	0,490	Normal
TGF-β kelompok pasien tua non BPH	1,157	0,687	0,794	Normal
Estrogen kelompok pasien tua non BPH	-1,456	0,687	2,119	Tak normal
Volume prostat kelompok pasien usia muda	-0,745	0,687	1,084	Normal
TGF-β kelompok pasien usia muda	1,285	0,687	1,870	Normal
Estrogen kelompok pasien usia muda	0,497	0,687	0,723	Normal

**Tabel 2.** Hasil analisa hubungan antara kadar TGF-1 dalam plasma dan estrogen dalam serum dengan volume prostat pada pasien BPH – non BPH di atas 50 tahun dan usia muda.

	<i>r</i>	<i>p</i>	n	Keterangan
Hubungan kadar estrogen dan volume prostat pada kelompok pasien BPH	0,786	0,021	8	Berhubungan
Hubungan antara kadar prostat pada pasien BPH	0,285	0,425	8	Tak berhubungan
Hubungan antara kadar estrogen dan volume prostat pada kelompok pasien tua non BPH	0,200	0,580	10	Tak berhubungan
Hubungan antara kadar TGF-β1 dan volume prostat pada kelompok pasien tua non BPH	-0,535	0,111	10	Tak berhubungan
Hubungan antara kadar estrogen dan volume prostat pada kelompok pasien usia muda	-0,073	0,841	10	Tak berhubungan
Hubungan antara kadar TGF-β1 dan volume prostat pada kelompok pasien usia muda	-0,474	0,166	10	Tak berhubungan

**PEMBAHASAN**

Pada kelompok pertama, didapatkan hasil pemeriksaan histopatologis post operasinya adalah jinak (BPH), sedangkan pada kelompok dua dan tiga tidak dilakukan operasi prostat, sehingga tidak dilakukan pemeriksaan histopatologis.

Pada pria berusia lanjut, terjadi penurunan relatif androgen dan peningkatan estrogen. Pada jaringan prostat, rasio estradiol dengan dehidrotestosteron meningkat dibandingkan di dalam plasma. Pada stroma sel prostat, estrogen akan menginduksi proliferasi, khususnya pada prostat anjing. Estrogen juga mempunyai kemampuan menekan ekspresi TGF-β1.<sup>4</sup> Estrogen hanya sedikit sekali diproduksi oleh testis antara 5 – 10%. Terjadinya BPH pada

usia lanjut dipengaruhi oleh kelenjar adrenal, karena pada usia lanjut, fungsi dari gonad akan menurun, sehingga produksi testosteron akan menurun pula. Untuk menjaga homeostasis, maka kelenjar tersebut akan memproduksi androstenedion yang akan dikonversi menjadi estron (E1) dan 17-estradiol (E2) melalui reaksi aromatase.

Penelitian ini berusaha menemukan hubungan antara kadar estrogen dalam serum dan volume prostat pada tiga kelompok pasien, yaitu penderita BPH, pasien tua yang tidak menderita BPH dan pasien muda.

Pada kelompok pertama (kelompok pasien BPH) ternyata ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar estrogen serum dan volume prostat (*p*=0,021, *r*=0,786). Hal ini menunjukkan adanya hubungan yang kuat antara dua variabel tersebut.

Pada pengujian hipotesis pertama ini, terdapat dua sampel yang dilakukan eliminasi oleh karena keduanya memiliki nilai ekstrim (490,10 pg/ml dan 309,20 pg/ml). Kemungkinan hal ini diakibatkan terdapat kesalahan teknis saat pemeriksaan sampel. Oleh karena itu kedua data tersebut dieliminasi.

Mekanisme pembesaran prostat melalui jalur estrogen masih belum terlalu banyak diteliti. Kadar estradiol dalam serum akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia seseorang. Estradiol akan menyebabkan penambahan androgen reseptor pada prostat, dan mempunyai efek sinergis dengan dehidrotestosteron.<sup>9,10</sup>

Peningkatan rasio estradiol dibandingkan testosteron dalam serum akan terjadi sesuai dengan bertambahnya usia, dan berpengaruh dalam perkembangan BPH.<sup>11</sup>

Pada percobaan pada tikus putih yang dituakan (menggunakan finasteride) dan pemberian estrogen dapat meningkatkan proliferasi pada sel prostat.<sup>8</sup> Selain itu estrogen juga mempunyai kemampuan untuk menekan TGF- $\beta$ 1.<sup>4</sup> Karena estrogen menekan ekspresi dari TGF- $\beta$ 1 yang memicu apoptosis sel prostat dan menghambat *growth factor*, sedangkan estrogen juga memicu terjadinya proliferasi sel epitel dan stroma prostat, maka prostat akan membesar dan terjadilah BPH. Partin (2002) mendapatkan peningkatan kadar estrogen di sirkulasi perifer pada pasien dengan BPH.<sup>12</sup>

TGF- $\beta$ 1 merupakan suatu *growth factor* yang diperkirakan memegang peranan dalam apoptosis jaringan prostat, sehingga dapat menghambat terjadinya BPH. TGF- $\beta$ 1 pada kultur akan menghambat proliferasi sel epitel dan stroma prostat. Pada percobaan tikus putih, pemberian estrogen akan meningkatkan proliferasi pada sel prostat dan penurunan ekspresi dari TGF- $\beta$ 1.<sup>8</sup> Beberapa *growth factor* seperti EGF, KGF, IGF, FGF, dan TGF  $\alpha$  mempunyai fungsi untuk terjadinya proliferasi sel epitel, sedangkan TGF- $\beta$  berfungsi menghambat proliferasi sel epitel prostat.

Pada penelitian ini kami berusaha menemukan hubungan antara kadar TGF- $\beta$ 1 dengan volume prostat pada 3 kelompok pasien (pasien BPH, pasien tua tanpa BPH, dan pasien muda). Pada ketiga kelompok tersebut ternyata tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar TGF- $\beta$ 1 dalam plasma dan volume prostat. Pada kelompok pasien BPH, ditemukan  $p=0,425$  (jika berhubungan,  $p \leq 0,05$ ). Pada kelompok pasien tua yang tidak menderita BPH ditemukan  $p=0,111$ , sedangkan pada kelompok pasien muda ditemukan  $p=0,166$ .

Hal ini kemungkinan terjadi karena jumlah sampel yang tidak terlalu besar, sehingga kurang mewakili keadaan yang sebenarnya. Disebutkan oleh Saez (2002) dan Lucia (2003) bahwa TGF- $\beta$ 1 berfungsi sebagai pemicu apoptosis

atau efektor negatif pada pasien BPH.<sup>13,14</sup> Finasteride dapat meningkatkan peran TGF- $\beta$ 1, sehingga proses apoptosis dari sel kelenjar prostat dapat ditingkatkan pula. Disebutkan oleh Saez (2002) dan Lucia (2003) bahwa TGF- $\beta$ 1 berfungsi sebagai pemicu apoptosis atau efektor negatif pada pasien BPH.<sup>13,14</sup> Finasteride dapat meningkatkan peran TGF- $\beta$ 1, sehingga proses apoptosis dari sel kelenjar prostat dapat ditingkatkan pula.

## SIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar estrogen yang tinggi dengan peningkatan volume prostat pada kelompok pasien BPH, namun tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar estrogen dengan volume prostat pada kelompok pasien tua non BPH dan pada kelompok pasien muda.

Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar TGF- $\beta$ 1 dengan volume prostat pada kelompok pasien BPH, pada kelompok pasien tua non BPH, dan pada kelompok pasien muda.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Presti JC. Neoplasms of the prostate gland. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. *Smith's General Urology* 16<sup>th</sup> ed. New York: Lange Medical Books/Mc Graw-Hill; 2004. p. 367-85.
2. Wein AJ, Rovner ES. Benign prostatic hyperplasia. In: Hanno PM editors. *Clinical Manual of Urology* 3<sup>th</sup> ed. Boston Burr Ridge: Mc Graw-Hill; 2001. p. 437-70.
3. Roehrborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC editors. *Campbell's Urology* 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 1297-336.
4. Matsuda T, Yamamoto T, Muraguchi A, Saaticoglu 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.
5. Story MT. Regulation of prostat growth by fibroblast growth factors. *World J. Urol* 1995; 13(5): 297-305.
6. Mc Connel JD, Roehrborn CG. Etiology, pathophysiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein A eds. *Campbell's Urology* 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 1297-330.
7. Griffiths K. Regulation of prostate growth. *Molecular Biology of Prostate Cancer*. Walter de Gruyter, Inc.; 1998. p. 208.
8. Soetojo. Pengaruh pemberian kombinasi 5 alfa reduktase inhibitor dan estrogen pada proliferasi jaringan prostat. Surabaya: Program Pascasarjana Universitas Airlangga; 2004. p. 91-101.

9. Lee C, Emberton M. Regulation of the prostate growth. In: Chatelain C editors. Benign Prostatic Hyperplasia. 5<sup>th</sup> International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Paris; 2000. United Kingdom: Health Publication Ltd; 2001. p. 81-99.
10. Winter ML, Liehr JC. Possible mechanism of induction of benign prostatic hyperplasia by estradiol and dihydrotestosterone in dogs. *Toxicology and Applied Pharmacology*. Academic Press, Inc. 1996; 136 (2): 211-19.
11. Banerjee PP, Banerjee S, Brown TR. Increased androgen receptor expression correlates with development of age-dependent, lobe-specific spontaneous hyperplasia of the brown norway rat prostate. *The Endocrine Society. Endocrinology* 2002; 142 (9): 4066-75.
12. Partin AW, Hanks GE, Klein EA, Moul JW, Nelson WG, Scher HI. Prostate specific antigen as a marker of disease activity in prostate cancer. *Oncology* 2002; 16 (9): 1218-24.
13. Saez C, Gonzalez-Baena AC, Japon MA, Giraldez J, Segura DI, Miranda G, et al. Regressive changes in finasteride-treated human hyperplastic prostates correlates with an upregulation of TGF- receptor expression. *Wiley-Liss, Inc, A Wiley Company. The Prostate* 2008; 37 (2): 84-90.
14. Lucia MS, Sporn MB, Roberts AB, Stewart LV, David. The role of transforming growth factor-1, -2, and -3 in androgen-responsive growth of NRP-152 rat prostatic epithelial cells. *Wiley-Liss, Inc, A Wiley Company. Journal of Cellular Physiology* 2008; 175 (2): 1834-2192.