

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) atau tumor prostat jinak, menjadi masalah bagi kebanyakan kaum pria yang berusia di atas 50 tahun. BPH pada pria muncul tanpa ada gejala awal terlebih dahulu, sehingga seringkali pasien tidak menyadari bahwa mereka menderita BPH. Prevalensi BPH pada pria yang berumur lebih dari 50 tahun adalah sekitar 50% sedangkan pada umur 80–85 tahun, kemungkinannya akan meningkat menjadi 90% (Sjamsuhidajat R. dan Jong W.D., 1997).

BPH adalah obstruksi uretra pars prostatika yang disebabkan oleh hiperplasia beberapa atau semua komponen prostat yang meliputi jaringan kelenjar/jaringan fibromuskuler. Sering mengenai lobus lateralis dan lobus medialis karena pada lobus tersebut terdapat banyak jaringan kelenjar. Jarang mengenai bagian posterior (lobus posterior) yang merupakan bagian tersering terjadinya perkembangan suatu keganasan prostat. Lobus anterior kurang mengalami hiperplasia karena sedikit mengandung jaringan kelenjar.

Prognosis untuk BPH berubah-ubah dan tidak dapat diprediksi pada setiap individu. BPH yang tidak segera diobati memiliki prognosis yang buruk karena dapat berkembang menjadi kanker prostat.

Testosteron direduksi oleh enzim *5-alpha reductase* menjadi *dihydrotestosteron* (DHT), yang kemudian berikatan dengan reseptor sitoplasma menjadi "*hormone receptor complex*". "*Hormone receptor complex*" akan mengalami transformasi reseptor menjadi "*nuclear receptor*" yang kemudian masuk ke dalam inti, dan melekat pada kromatin. Selanjutnya akan terjadi proses transkripsi mRNA. RNA akan mensintesis protein yang selanjutnya akan memicu pertumbuhan kelenjar prostat. Sehingga pemberian 5-alpha reduktase inhibitor akan menyebabkan penghambatan sintesis DHT, yang akan menghambat pertumbuhan kelenjar prostat.

Tanaman Pacar air telah banyak digunakan oleh masyarakat sebagai tanaman herbal, antara lain sebagai peluruh haid, mengakhiri kehamilan, rematik, dermatitis, anti-inflamasi (Hembing Wijayakusuma, 1992). Bunga pacar air menurut penelitian mengandung zat-zat seperti *anthocyanins*, *cyanidin*, *delphinidin*, *pelargonidin*, *malvidin*, *kaempferol*, *quercetin*, dan inhibitor 5 alpha reduktase (5-ARI). Penelitian tanaman pacar air ditemukan adanya aktivitas terhadap testosteron 5 alpha reduktase pada ekstrak etanol *aerial part* 35%. Identifikasi fraksinasi zat mengarah pada derivat *bisnaphthoquinone* yang bernama *impatienol. 3-hydroxy-2-[3-hydroxy-1,4-dioxo (2-naphthyl)] ethyl naphthalene-1, 4-dione*, yang menunjukkan aktifitas 5-ARIs yang signifikan (Ishiguro *et al.*, 2000), sehingga tanaman pacar air ini dapat digunakan dalam pengobatan BPH. Hal ini dikarenakan dalam tanaman pacar air terkandung antibiotik, senyawa anti inflamasi, dan antioksidan yang dapat mengurangi proses inflamasi kronis pada BPH.

Salah satu senyawa pro-inflamasi yang terbentuk pada proses BPH adalah *cyclooxygenase-2* (COX-2). Senyawa COX-2 tidak terdeteksi keberadaannya pada epitel prostat yang normal, namun peningkatan kadar COX-2 ditemukan baik pada kanker prostat maupun BPH (Khodeir *et al.*, 2009). Oleh sebab itu dilakukan penelitian untuk mengukur kadar COX-2 pada mencit model BPH yang kemudian diberi perlakuan dengan menggunakan infusa batang tanaman pacar air.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah infusa batang tanaman pacar air (IBTPA) dapat mengurangi kadar COX-2 pada mencit model BPH

1.3 Maksud dan Tujuan

Penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui efek tanaman pacar air sebagai tanaman obat yang dapat mengobati BPH.

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui peranan tanaman pacar air dalam menurunkan kadar COX-2 pada mencit yang diinduksi BPH dengan menggunakan injeksi *Phenylephrine* (PE).

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat akademis penelitian ini adalah diharapkan dapat memperluas wawasan pembaca mengenai tanaman obat yang banyak terdapat di lingkungan sekitar kita, khususnya tanaman pacar air dalam mengobati BPH yang dalam penelitian ini dilakukan pada mencit model BPH.

Manfaat praktis dimaksudkan untuk melihat potensi tanaman pacar air dalam menurunkan kadar COX-2 pada mencit model BPH yang telah diinjeksi PE.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) adalah pembesaran jinak kelenjar prostat, yang disebabkan oleh hiperplasia beberapa atau semua komponen prostat meliputi jaringan kelenjar prostat/jaringan fibromuskuler yang menyebabkan penyumbatan uretra pars prostatika (Sjamsuhidajat R. dan Jong W.D., 2003). BPH disebabkan oleh gangguan pada testosteron bebas yang masuk ke dalam prostat langsung ke dalam sitoplasma yang kemudian akan direduksi oleh *5 alpha reductase* menjadi *5-Dihydrotestosteron*.

Hormon estrogen dan testosteron yang tidak seimbang pada pria berusia lanjut menyebabkan terjadinya sekresi estradiol yang berlebihan, peningkatan estradiol berasosiasi dengan peningkatan senyawa aromatase pada *prostatic stromal cells* (Quan *et al.*, 2007). Senyawa yang berperan penting adalah dalam peningkatan aromatase adalah prostaglandine E2 (PGE-2). Peningkatan aromatase akan menyebabkan peningkatan hormon estrogen yang akan berperan pada pertumbuhan BPH.

Testosteron dihasilkan sel Leydig pada testis (90%) dan sebagian dihasilkan oleh kelenjar adrenal (10%). Testosteron akan masuk ke dalam peredaran darah, 98% akan terikat oleh globulin menjadi *sex hormone binding globulin* (SHBG), dan 2% sisanya berupa testosteron bebas. Testosteron secara langsung tidak memberikan efek yang signifikan pada gejala BPH, melainkan hasil metabolit testosteron yakni DHT yang merupakan *critical mediator* pada pertumbuhan prostat. DHT disintesis pada prostat dari testosteron yang bersirkulasi dengan bantuan enzim *5 alpha reductase* tipe 2. Enzim ini berada pada sel stroma, sel-sel tersebut merupakan tempat utama sintesis DHT.

Senyawa COX-2 merupakan suatu senyawa pro-inflamasi yang banyak diproduksi oleh sel saat terjadi suatu proses patologi pada jaringan. Pengeluaran COX-2 pada BPH dipengaruhi oleh *Interleukin-17* (IL-17) yang mana pengeluarannya dipicu dengan terjadinya suatu proses inflamasi. Pengeluaran COX-2 akan merangsang pembentukan prostaglandin, dan lain-lain, yang akan memicu terbentuknya kerusakan jaringan, sehingga kerusakan jaringan akan semakin meluas. Kerusakan jaringan yang luas akan menyebabkan COX-2 makin banyak diproduksi, sehingga pada BPH produksi COX-2 akan semakin meningkat.

Injeksi *Phenylephrine* (PE) secara subkutan yang dilarutkan dalam saline dengan variasi dosis secara subkutan pada mencit selama 4, 7, 14, dan 28 hari menunjukkan perubahan yang dramatis mulai pada hari ke-7 setelah dimulainya penelitian dengan ditandai oleh penurunan jumlah acini. Dengan pemeriksaan mikroskop dengan pembesaran 40x terlihat pembesaran inti sel dan tersusun dalam susunan yang tidak lazim pada grup PE dibandingkan dengan grup kontrol. Respon histologi akibat injeksi PE dapat menyebabkan terjadinya perubahan histologis prostat yang terlihat pada penyakit BPH (Kim *et al.*, 2009)

Tanaman pacar air menurut penelitian sebelumnya diduga memiliki kandungan 5-ARI yang signifikan (Ishiguro *et al.*, 2000). Senyawa 5-ARI tersebut dalam dunia kedokteran telah lama dipakai untuk mengobati pasien-pasien BPH, di samping itu tanaman pacar air memiliki kandungan *flavonoid*, *quercetin*, *anthocyanin* yang memiliki efek antioksidan, anti-inflamasi, dan antibiotik.

Berdasarkan semua uraian diatas maka dilakukan penelitian mengenai efek infusa batang tanaman pacar air terhadap kadar COX-2 pada mencit model BPH.

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Infusa batang tanaman pacar air menurunkan kadar COX-2 pada mencit model BPH.

1.6 Metode Penelitian

Metode penelitian yang digunakan adalah prospektif eksperimental laboratorium sungguhan bersifat komparatif dengan Rancangan Acak Lengkap. Penurunan kadar COX-2 dinilai menggunakan metode ELISA.