



## EFEKTIFITAS TADALAFIL SEBAGAI MEDIKASI UNTUK PENDERITA BENIGN PROSTATE HIPERPLASIA DAN DISFUNGSI EREKSI

Avissa Medina Kamalia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

**Corresponding Author:** Avissa Medina Kamalia, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

E-Mail: [Avissakamalia1@gmail.com](mailto:Avissakamalia1@gmail.com)

**Received** August 11, 2021; **Accepted** August 21, 2021; **Online Published** October 04, 2021

### Abstrak

*Benign prostate hyperplasia* (BPH) adalah suatu penyakit yang ditandai dengan adanya proliferasi otot polos dan epitel dalam zona transisi prostat. *Lower urinary tract symptoms* (LUTS) merupakan kumpulan gejala yang biasa dikeluhkan oleh pasien BPH, meliputi gejala intermitensi, frekuensi, urgensi, nokturia, dribbling, dan retensi urin. Meskipun cenderung memiliki prognosis yang baik, tidak sedikit penderita BPH yang mengalami penurunan kualitas hidup. Masalah seksual menjadi salah satu faktor yang mempengaruhi skor kualitas hidup mereka. Berdasarkan penelitian, telah ditemukan adanya hubungan BPH/LUTS dan disfungsi ereksi (DE). Melalui penemuan persamaan patofisiologi antara BPH dan DE ini kemudian menciptakan kemungkinan untuk mengobati kedua kondisi tersebut dengan pengobatan yang sama. Tadalafil, khususnya dengan dosis 5 mg dinilai efektif untuk digunakan dalam mengobati BPH dan DE.

**Keywords:** Tadalafil, Benign Prostate Hyperplasia, Disfungsi Ereksi

### PENDAHULUAN

*Benign prostate hyperplasia* (BPH) adalah suatu penyakit yang ditandai dengan adanya proliferasi otot polos dan epitel dalam zona transisi prostat. BPH sering kali dihubungkan dengan kualitas hidup penderitanya. Meskipun cenderung memiliki prognosis baik, tidak sedikit penderita BPH yang mengalami penurunan kualitas hidup. Merujuk pada penelitian yang dilakukan di Klinik Urologi RSUD Arifin Achad Provinsi Riau, 58,3% penderita BPH merasa tidak puas dengan kualitas hidupnya. Masalah seksual menjadi salah satu faktor yang mempengaruhi skor kualitas hidup mereka.<sup>1</sup>

*Lower urinary tract symptoms* (LUTS) merupakan kumpulan gejala yang biasa dikeluhkan oleh pasien

BPH, meliputi gejala intermitensi, frekuensi, urgensi, nokturia, *dribbling*, dan retensi urin.<sup>6</sup> Berdasarkan penelitian, telah ditemukan adanya hubungan antara BPH/LUTS dan disfungsi ereksi (DE) yang dikaitkan dengan jumlah skor *international prostate symptom score* (IPSS) dan *international index of erectile function* (IIEF)<sup>1</sup>. Terdapat 70% pria dengan LUTS/BPH dikonfirmasi mengalami disfungsi ereksi. Peningkatan insiden disfungsi ereksi sejalan dengan keparahan LUTS.<sup>2</sup>

Mekanisme hubungan BPH dengan DE sendiri belum diketahui dengan pasti. Namun, ada beberapa teori yang menghubungkan kejadian BPH dengan disfungsi ereksi. Terdapat teori yang menunjukkan bahwa peningkatan hiperaktif otonom berdampak pada

BPH/LUTS dan DE. Selain itu, BPH dan DE juga dihubungkan melalui peningkatan rho-kinase/aktivitas endotelin.<sup>4</sup> Teori lainnya, yaitu penurunan nitrit oksida (NO) pada BPH yang memicu gangguan pada relaksasi otot polos dan dilatasi arteri penis dapat menyebabkan DE.<sup>3</sup> Melalui penemuan persamaan patofisiologi antara BPH dan DE ini kemudian menciptakan kemungkinan untuk mengobati kedua kondisi tersebut dengan pengobatan yang sama.

Phosphodiesterase 5 Inhibitor (PDE-5 Inhibitor) merupakan pengobatan lini pertama pada kasus disfungsi ereksi<sup>5</sup>. Telah diketahui bahwa PDE-5 Inhibitor ini juga memiliki pengaruh terhadap BPH dengan meningkatkan oksigenasi dan suplai darah, serta menurunkan tonus otot polos prostat dan uretra.<sup>6</sup> Berbagai studi menyebutkan bahwa tadalafil, sebagai salah satu sediaan obat dari golongan PDE-5 Inhibitor dapat digunakan sebagai pengobatan pada BPH dengan atau tanpa DE.<sup>7</sup>

## ISI

Beberapa studi telah melaporkan adanya hubungan yang kuat antara ED dan BPH/LUTS. Diperkirakan, sebanyak 70% pasien BPH/LUTS menderita DE.<sup>10</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada 111.834 pria berusia rata-rata 56,1 tahun di USA, UK, dan Sweden, menyebutkan bahwa pria dengan LUTS/BPH juga mengalami disfungsi ereksi, disfungsi ejakulasi, dan ejakulasi dini.<sup>8</sup> Melalui penilaian skor IPSS dan IIEF, didapatkan prevalensi total penderita BPH/LUTS disertai DE di antara pria yang sedang melakukan pengobatan untuk BPH/LUTS adalah sebesar 71-80%. Sebanyak 67-100% di antara pria yang sedang melakukan pengobatan tersebut mengalami gejala LUTS sedang hingga berat dan 43-59% menderita DE sedang hingga berat.<sup>9</sup>

Refleks ereksi memiliki keterkaitan kuat dengan NO. NO akan mengaktivasi guanyl cyclase untuk menghasilkan cGMP, sehingga vasodilatasi dapat terjadi. Cyclic GMP phosphodiesterase kemudian mengkatalisis hidrolisis dari cGMP dan mengakhiri pensinyalan cGMP. NO berperan dalam modulasi tonus otot polos ini juga terdapat di prostat. Akan tetapi, telah ditemukan penurunan kadar NO dan persyarafan nitrinergik pada penderita BPH. Penurunan bioavailabilitas NO inilah yang kemudian dapat menyebabkan terjadinya DE.<sup>3</sup>

Telah ditemukan empat hipotesis yang menghubungkan BPH dan DE.<sup>11</sup> Hipotesis pertama adalah adanya penurunan NO pada BPH yang mengganggu relaksasi otot polos dan dilatasi arteri penis yang kemudian memicu DE.<sup>3,11</sup> Hipotesis kedua adalah peningkatan rho-kinase, menyebabkan peningkatan *bladder outlet resistance* dan gangguan ereksi.<sup>11</sup> Hipotesis ketiga adalah adanya hiperaktif otonom yang memicu pertumbuhan dan diferensiasi prostat secara terus menerus.<sup>11</sup> Hipotesis keempat didasarkan pada aterosklerosis yang berdampak pada penurunan NO.<sup>7,11</sup> Adanya patofisiologi yang sama menciptakan alternatif baru pada pengobatan BPH dan DE, yaitu PDE-5 Inhibitor. Uji klinis terkontrol yang dilakukan secara acak telah melaporkan adanya peningkatan perbaikan BPH/LUTS dan DE melalui pengobatan PDE-5 Inhibitor.<sup>12</sup>

PDE5 merupakan enzim yang spesifik memetabolisme *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP). Isoenzim PDE5 secara aktif ditemukan di saluran urogenital pria yang meliputi korpus kavernosum penis, prostat, kandung kemih, serta pembuluh darah.<sup>13</sup> PDE-5 Inhibitor bekerja dengan menghambat enzim PDE5, sehingga terjadi peningkatan konsentrasi cGMP. Selanjutnya, peningkatan konsentrasi cGMP menyebabkan relaksasi otot polos pada penis yang

membuat aliran darah masuk ke dalam jaringan penis. Hal inilah yang kemudian memfasilitasi terjadinya ereksi. Selain itu, Relaksasi otot polos pembuluh darah yang disebabkan oleh PDE-5 inhibitor ini akan meningkatkan aliran darah menuju *Lower Urinary Tract* (LUT). PDE-5 inhibitor juga dapat menurunkan tonus otot polos pada prostat. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk menilai PDE-5 Inhibitor dalam mengurangi LUTS, meliputi vardenafil, sildenafil, dan tadalafil. Namun, tadalafil menjadi satu-satunya PDE-5 inhibitor yang disetujui untuk mengobati BPH. Pada tahun 2003, tadalafil pertama kali mendapatkan izin untuk digunakan dalam pengobatan DE.<sup>14</sup> Tadalafil direkomendasikan untuk penderita BPH/LUTS sedang hingga berat dengan atau tanpa DE. Pada Oktober tahun 2011 di Eropa, tadalafil dengan dosis 5mg kemudian menjadi satu-satunya PDE-5 inhibitor yang mendapatkan izin untuk digunakan dalam pengobatan BPH/LUTS dengan atau tanpa DE.<sup>14,16</sup>

Ukuran keberhasilan pengobatan tadalafil terhadap BPH/LUTS dan DE dinilai melalui *International Prostate Symptom Score* (IPSS) dan *International Index of Erectile Function* (IIEF). IPSS merupakan kuesioner yang terdiri atas tujuh pertanyaan dengan menilai tingkat keparahan LUTS. Rentang total skor IPSS adalah sebesar 0-35 dengan semakin tinggi skor IPSS, semakin tinggi juga tingkat keparahan gejala LUTS. IIEF sendiri adalah kuesioner yang akan mengevaluasi fungsi seksual. IIEF terdiri atas 5 pertanyaan dengan skor terendah sebesar 5 dan skor tertinggi sebesar 25. Semakin tinggi skor yang didapatkan mengindikasikan fungsi ereksi yang semakin baik.<sup>14</sup>

Sebuah penelitian dilakukan pada 126 pasien penderita BPH/LUTS dan DE yang secara acak diberikan tadalafil (5 mg) ditambah dengan tamsulosin hydrochloride (0,2 mg), tadalafil (5 mg), dan plasebo

setiap hari selama 12 minggu. Hasilnya, pemberian tadalafil 5 mg setiap hari dinilai efektif dalam meningkatkan skor IPSS dan skor IIEF-5.<sup>15</sup> Sebuah penelitian dengan metode *randomized double blind placebo controlled* dilakukan pada laki-laki berusia  $\geq 45$  tahun dengan BPH/LUTS  $> 6$  bulan, skor IPSS  $\geq 13$ , dan laju aliran urin maksimal (Qmax)  $\geq 4$  hingga  $\leq 15$  ml/s selama 12 minggu percobaan. Responden diintervensi dengan tadalafil 5 mg atau placebo sekali sehari setiap hari. Setelah 12 minggu, didapatkan bahwa tadalafil 5 mg sekali sehari selama 12 minggu memberikan hasil yang bermakna dalam pengurangan skor IPSS dan meningkatkan skor fungsi ereksi pada pria dengan DE yang aktif secara seksual. Efek samping pengobatan yang dilaporkan secara umum adalah sakit kepala (3,7%) dan sakit punggung (3,1%). Namun, tadalafil secara signifikan tidak meningkatkan skor Qmax atau mengurangi volume residu pasca berkemih.<sup>13</sup>

Sebuah studi meta-analisis yang melibatkan 13 jurnal penelitian dengan metode *randomized controlled trial* membandingkan tadalafil 5 mg sekali sehari dengan plasebo pada 3973 pasien. Didapatkan hasil berupa tadalafil 5 mg efektif dalam memperbaiki BPH/LUTS dan DE lebih baik daripada plasebo selama 12 minggu dengan total skor IPSS (SMD= -2,02, 95% CI= -2,52 hingga -1,53, dan  $P < 0,00001$ ); skor *Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index* (SMD= -0,58, 95% CI= -0,084 hingga -0,33, dan  $P < 0,00001$ ); serta skor IIEF (SMD= 5,18, 95% CI= 4,13-6,23, dan  $P < 0,00001$ ). Berdasarkan penilaian keamanannya, pemberian tadalafil 5 mg memiliki kejadian efek samping yang rendah.<sup>17</sup>

Pada uji klinis terhadap pasien BPH/LUTS dengan DE berusia  $\geq 45$  -  $\leq 65$  tahun yang diintervensi secara acak dengan tadalafil 5 mg dan plasebo selama 12 minggu, didapatkan bahwa penggunaan tadalafil 5mg

menunjukkan perbaikan 2,8 kali lipat lebih signifikan.<sup>18</sup> Penelitian lain dilakukan untuk membandingkan tadalafil 2,5 mg dengan tadalafil 5 mg. Responden pada penelitian ini terdiri atas pria berusia  $\geq 45$  tahun, aktif secara seksual, serta menderita DE selama  $\geq 3$  bulan dan BPH/LUTS selama  $> 6$  bulan. Responden diberikan tadalafil 2,5 mg atau 5 mg sekali sehari selama 12 minggu dengan metode *randomized double blinded placebo controlled*. Tadalafil 2,5 mg dan 5 mg secara signifikan meningkatkan skor IIEF-EF (Keduanya memiliki  $p < 0,001$ ). Namun, hanya tadalafil 5 mg saja yang mendapatkan perbaikan skor IPSS secara signifikan ( $p < 0,001$ ). Tadalafil 5 mg juga secara signifikan meningkatkan *Sexual Encounter Profile* (SEP) Q3 dan *BPH Impact Index* (BII) dengan  $p < 0,001$ . Tadalafil secara umum dapat ditoleransi dengan baik. Hal ini menunjukkan bahwa tadalafil dengan pilihan dosis 5 mg mampu memperbaiki DE dan BPH secara signifikan.<sup>19</sup>

## SIMPULAN

Berdasarkan pembahasan di atas, tadalafil, khususnya dengan dosis 5 mg dinilai efektif untuk digunakan dalam mengobati BPH dan DE. Meskipun demikian, penelitian lebih lanjut masih perlu untuk terus dikembangkan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Fitriana N, Zuhirman, Suyanto. Hubungan Benign Prostate Hyperthophy dengan Disfungsi Ereksi di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. *J Online Mahasiswa Fakultas Kedokteran*. 2014; 1(2): 1-12.
- Calogero AE, Burgio G, Condorelli RA, et al. Epidemiology and Risk Factors of Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia and Erectile Dysfunction. *The Aging Male*. 2018;2(1);1-8.
- Nunzio CD, Roehrborn CG, Anderson KE, McVary KT. Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms. *European Urology Focus*. 2017; 412: 1-12.
- McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: Epidemiology and pathophysiology. *BJU Int* 2006;97(2):23–8.
- Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F., Hatzichristou D., Montorsi F., et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. *Eur Urol*. 2010; 57: 804-814.
- Mochtar CA, Umbas R, Soebadi DM, Rasyid N, Noegroho BS, Poernomo BB, et al. Panduan Penatalaksanaan Klinis Pembesaran Prostat Jinak (Benign Prostat Hiperplasia/BPH). Jakarta: Ikatan Ahli Urologi Indonesia; 2015.
- Hatzimouratidis K. A Review of The Use of Tadalafil in The Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in Men With and Without Erectile Dysfunction. *Ther Adv Urol*. 2014; 6(4): 135-147.
- Wein AJ, Coyne KS, Tubaro A, Sexton CC, Kopp ZS, Aiyer LP. The Impact of Lower Urinary Tract Symptoms on Male Sexual Health: *EdiLUTS*. *BJU int*. 2009; 103(3): 33-41.
- Seftel AD, Rosette J, Birt J, Porter V, Zarotsky V, Viktrup L. Coexisting Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Systematic Review of Epidemiological Data. *Int J Clin Pract*. 2013; 67: 32-45.
- Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. EAU Guidelines on The Treatment and Follow-Up of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms Including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*. 2013; 64(1): 118-40.
- Kohler T, McVary K. The Relationship Between Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract

- Symptoms and The Role of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. *Eur Urol.* 2009; 55: 38-48.
12. Fusco F, Anzeo GD, Sessa A, Pace G, Rossi A, Capece M, et al. BPH/LUTS and ED: Common Pharmacological Pathways For a Common Treatment. *J Sex Med.* 2013; 10(10): 2382-93.
  13. Porst H, Kim ED, Casebo AR, Mirone V, Secrest R, Xu L, et al. Efficacy and Safety of Tadalafil Once Daily in The Treatment of Men With Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia: Results of an International Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *European Urology.* 2011; 60: 1105-1113.
  14. Carson CC, Rosenberg M, Kissel J, Wong DG. Tadalafil- a Therapeutic Option in The Management of BPH-LUTS. *Int J Clin Pract.* 2014; 68(1): 94-103.
  15. Ye XT, Huang H, Huang WP, Zhang FY. Therapeutic Effect of Tadalafil on Lower Urinary Tract Symptoms with Erectile Dysfunction. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2019; 25(6): 514-521.
  16. Calogero AE, Burgio G, Condorelli RA, Cannarella R, Vignera SL. Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia and Erectile Dysfunction. *Aging Male.* 2018; 21(4): 272-280.
  17. Wang Y, Bao Y, Liu J, Duan L, Cui Y. Tadalafil 5 mg Once Daily Improves Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *LUTS.* 2016; 10(1): 84-92.
  18. Roehrborn CG, Egan KB, Miner MM, Ni X, Wong DG, Rosen RC. Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms Associated with Benign Prostatic Hyperplasia (LUTS/BPH) Combined Responders to Tadalafil After 12 Weeks of Treatment. *BJU International.* 2016; 118: 153-160.
  19. Ergedie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, Costa P, Garza MS, Esler AL, et al. Tadalafil 2,5 mg or 5 mg Administered Once Daily for 12 Weeks in Men with Both Erectile Dysfunction and Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Double Blind Study. *J Sex Med.* 2012; 9: 271-281.