

PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI OBAT DUTASTERIDE DAN TAMSULOSIN TERHADAP KADAR PSA (*PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN*) PADA PASIEN BPH (*BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA*) DI RSUD PROVINSI NUSA TENGGARA BARAT

Safira Salsabila¹, Akhada Maulana¹, Pandu Ishaq Nandana¹, A. A. A. Niti Wedayani¹

Abstrak

Latar belakang: *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH) merupakan tumor jinak yang biasa dijumpai pada 1 dari 3 pria yang berusia lebih dari 50 tahun. BPH memiliki gambaran histologi berupa peningkatan jumlah sel stromal dan sel epitel glandular di zona transisional. Pembesaran prostat ini terjadi salah satunya karena perubahan hormon seks. Pada BPH, terjadi perubahan yang berlebihan oleh enzim 5 alfa reduktase terhadap hormon testosteron menjadi hormon dihidrotestosteron. Sedangkan *Prostate Specific Antigen* (PSA) adalah protein yang dihasilkan oleh kelenjar prostat yang bersifat organ spesifik dan diperiksa pada semua pasien BPH untuk mengetahui perjalanan penyakit BPH. Penggunaan obat dutasteride pada BPH dapat menghambat perubahan testosteron menjadi dihidrotestosteron serta dapat menekan pertumbuhan prostat karena obat ini termasuk dalam golongan inhibitor 5 alfa reduktase. Tamsulosin termasuk dalam golongan obat antagonis reseptor alfa 1 yang dapat merelaksasikan tonus otot polos kelenjar prostat dan leher buli-buli. Oleh karena itu peneliti ingin mengetahui pengaruh pemberian kombinasi obat dutasteride dan tamsulosin terhadap kadar PSA pada pasien BPH di RSUD Provinsi NTB.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain penelitian komparatif dengan pendekatan eksperimental dan metode pengambilan data dengan pengukuran berulang (*pre test – post test field trial*). Pengambilan data dilakukan di Instalasi Rawat Jalan Poliklinik Bedah Urologi dan Instalasi Rekam Medis RSUD Provinsi NTB pada periode waktu Oktober 2019 sampai dengan Desember 2019.

Hasil: Dari 32 responden yang dilakukan pemeriksaan PSA awal dan akhir didapatkan rata-rata kadar PSA awal terbanyak pada kelompok <4 ng/ml dan rata-rata kadar PSA akhir terbanyak pada kelompok <4 ng/ml. Rata-rata responden berasal dari kelompok usia 61-69 tahun. Berdasarkan uji hipotesis menggunakan uji *paired sample T test* diperoleh nilai $p = 0,035$ ($p < 0,05$) menunjukkan terdapat perubahan kadar PSA pada pasien BPH yang sudah diberi kombinasi obat dutasteride dan tamsulosin.

Kesimpulan: Terdapat perubahan kadar PSA pada pasien BPH yang sudah diberi terapi menggunakan kombinasi obat dutasteride dan tamsulosin di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat.

Kata kunci: BPH, PSA, dutasteride, tamsulosin

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*e-mail billa.salsabila@gmail.com

1. Pendahuluan

BPH (*Benign Prostatic Hyperplasia*) adalah salah satu penyakit tersering pada pria lanjut usia dan merupakan penyebab utama dari LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*).¹ LUTS merupakan kumpulan gejala yang terdiri atas : a) gejala obstruksi (*voiding symptoms*), seperti pancaran urin lemah dan terputus (intermitensi) dan tidak merasa puas setelah berkemih; b) gejala iritasi (*storage symptoms*), seperti urgensi atau tidak

dapat menahan kencing, frekuensi berkemih yang meningkat terutama pada malam hari atau nokturia; c) gejala pasca berkemih, seperti urin menetes (*dribbling*), hingga retensi urin.²

BPH merupakan masalah kesehatan yang biasa dijumpai pada 1 dari 3 pria pada usia lebih dari 50 tahun.³ Prevalensi BPH meningkat setelah usia 40 tahun dengan peningkatan sebesar 8 – 60 % pada usia 90 tahun.¹ Data dari WHO pada tahun 2013, terdapat 70 juta kasus

degeneratif yang salah satunya merupakan BPH, dengan insidensi di negara maju sebesar 19%, sedangkan di negara berkembang sebesar 5,35%. Di Indonesia sendiri terdapat 9,2 juta kasus BPH terutama pada pria lebih dari 60 tahun. Demikian juga prevalensi BPH di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 1994 sampai dengan tahun 2013 ditemukan sebanyak 3.804 kasus pada pasien dengan rata-rata umur 66,61 tahun.²

BPH merupakan penyakit yang memiliki gambaran histologi berupa proliferasi elemen selular prostat seperti peningkatan jumlah sel stromal dan sel epitel glandular di zona transisional pada kelenjar prostat. Peningkatan jumlah sel ini dinamakan hiperplasia. Proses proliferasi ini terjadi akibat adanya inflamasi dan perubahan hormon seks yang menyebabkan pembesaran kelenjar prostat.⁴

Anamnesis pada pasien BPH harus dilakukan secara menyeluruh, keluhan miksi yang dirasakan harus digali seberapa parahnya keluhan tersebut, seberapa mengganggu dan dampaknya kepada kualitas hidup pasien berdasarkan skor IPSS (*International Prostate Symptom Score*). Pemeriksaan fisik juga perlu dilakukan seperti colok dubur atau DRE (*Digital Rectal Examination*) untuk melihat pembesaran ukuran prostat dan meraba adanya nodul. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan seperti menghitung kadar PSA (*Prostate Specific Antigen*) serum, melihat prostat

melalui ultrasound, menghitung laju pancaran urin melalui uroflowmetri.⁵

PSA adalah protein yang dihasilkan oleh sel kelenjar prostat dan digunakan sebagai skrining awal penanda tumor secara menyeluruh.^{6,7} Pada prostat yang normal hanya dihasilkan sedikit PSA ke sirkulasi darah.⁸ Peningkatan kadar PSA berhubungan dengan abnormalitas yang terjadi pada membran prostat.^{7,8} Kadar PSA untuk menunjukkan volume prostat sebesar 40 mL bervariasi berdasarkan usianya, untuk usia 50 sampai 59 tahun yaitu 1,6 mcg/L, usia 60 sampai 69 tahun yaitu 2 mcg/L, serta untuk usia lebih sama dengan 70 tahun yaitu 2,4 mcg/L.⁵ Batas atas kadar PSA serum total sebesar 4 ng/mL digunakan sebagai ambang batas untuk dilakukannya pemeriksaan lebih lanjut seperti biopsi.⁷

Pengobatan dengan obat pada pasien BPH dilakukan apabila skor IPSS lebih dari 7. Sedangkan untuk pasien BPH dengan skor IPSS kurang dari 7 diberikan edukasi berupa perubahan gaya hidup dan dianjurkan untuk kontrol kembali setelah 3 sampai 6 bulan (*watchful waiting*).² Obat-obatan yang digunakan untuk membantu pasien BPH antara lain: a) antagonis reseptor alfa 1, yang bekerja untuk merelaksasikan tonus otot polos pada prostat dan kandung kemih. Yang termasuk dalam golongan obat ini yang selektif terhadap BPH diantaranya tamsulosin; b) 5 *alpha reductase inhibitor* (5-ARI) bekerja untuk menghambat enzim yang mengubah testosteron menjadi dihidrotestosteron (DHT) sehingga dapat

mengurangi volume prostat dengan menginduksi atrofi sel epitel. Penggunaan obat ini lebih efektif pada pasien yang memiliki volume prostat lebih dari 40 mL, namun membutuhkan waktu 6 bulan untuk menunjukkan perbaikan. Contoh obat dari golongan ini adalah finasteride dan dutasteride. Keduanya dapat menurunkan kadar PSA hingga 50%. Sedangkan dutasteride mampu menurunkan skor IPSS lebih signifikan dibandingkan finasteride.⁵

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian kombinasi obat dutasteride dan tamsulosin terhadap kadar PSA pada pasien BPH di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain penelitian kuantitatif dengan pendekatan eksperimental menggunakan jenis penelitian analitik numerik berpasangan dan metode pengambilan data dengan pengukuran berulang (*pre test – post test field trial*). Dalam penelitian ini pengukuran variabel terikat (kadar PSA setelah diterapi) dan variabel bebas (kadar PSA sebelum diterapi). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan kadar PSA sebelum dan setelah diberi terapi menggunakan kombinasi obat dutasteride dan tamsulosin selama 1 bulan.

Penelitian ini merupakan penelitian berdasarkan waktu yang dilaksanakan pada bulan Oktober 2019 sampai dengan

Desember 2019 di Instalasi Rawat Jalan Poliklinik Bedah Urologi dan Instalasi Rekam Medis RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat. Semua sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi akan dimasukkan sebagai sampel penelitian. Adapun kriteria inklusi sebagai berikut:

1. Pasien manula (>45 tahun) yang terdiagnosis BPH oleh dokter spesialis urologi dan pasien tersebut masih bisa berkemih,
2. Pasien yang diberikan terapi konservatif dan tidak akan dilakukan prosedur pembedahan,
3. Pasien BPH baru yang belum mendapatkan terapi obat apapun,
4. Pasien BPH lama yang telah mendapatkan terapi obat golongan antagonis reseptor alfa-1 saja (tamsulosin),
5. Bersedia berpartisipasi dalam penelitian dan menandatangani *information of consent*.

Data yang didapatkan berasal dari hasil pemeriksaan serum darah pasien oleh laboratorium RSUD Provinsi NTB sebelum dan sesudah 1 bulan pemberian kombinasi obat dutasteride dan tamsulosin. Data ini selanjutnya diolah menggunakan program SPSS dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji hipotesis *paired sample T test*.

3. HASIL

3.1 Karakteristik Responden

Tabel 1. Distribusi Responden berdasarkan Usia

Usia (Tahun)	Frekuensi	Persentase %
50-59	6	18,8
60-69	15	46,8
70-79	8	25,0
80-89	3	9,4
Total	32	100,0

Berdasarkan tabel 1, diperoleh bahwa jumlah pasien BPH terbanyak didapati pada kelompok usia 60-69 tahun dengan angka kejadian 15 orang (46,8%), kedua terbanyak didapati pada kelompok usia 70-79 tahun dengan angka kejadian 8 orang (25%), ketiga terbanyak didapati pada kelompok usia 50-59 tahun dengan angka kejadian 6 orang (18,8%). Kelompok usia dengan jumlah pasien paling sedikit adalah kelompok usia 80-89 tahun dengan angka kejadian sebanyak 3 orang (9,4%). Dari data diatas didapatkan rata-rata usia pasien BPH adalah 67 tahun, dengan usia tertua adalah 84 tahun dan usia termuda adalah 53 tahun.

Tabel 2. Distribusi Kadar PSA Awal

Kadar PSA Awal (ng/ml)	Frekuensi N	Persentase %
< 4	24	75
>4	8	25
Total	32	100

Berdasarkan tabel diatas diperoleh bahwa kadar PSA awal terbanyak dijumpai pada kelompok kadar PSA < 4 ng/ml sebanyak 24 orang (75%) disusul

dengan kelompok kadar PSA > 4 ng/ml sebanyak 8 orang (25%). Dari data didapatkan juga rata-rata kadar PSA awal adalah 3,25 ng/ml, kadar PSA awal tertinggi adalah 9,71 ng/ml, dan kadar PSA awal terendah adalah 0,41 ng/ml.

Tabel 3. Distribusi Kadar PSA Akhir

Kadar PSA Akhir (ng/ml)	Frekuensi N	Persentase %
< 4	26	81,25
>4	6	18,75
Total	32	100,00

Berdasarkan tabel diatas diperoleh bahwa kadar PSA akhir terbanyak dijumpai pada kelompok kadar PSA < 4 ng/ml sebanyak 26 orang (81,25%) disusul dengan kelompok kadar PSA > 4 ng/ml sebanyak 6 orang (18,75%). Dari data didapatkan juga rata-rata kadar PSA akhir adalah 2,93 ng/ml, kadar PSA akhir tertinggi adalah 7,84 ng/ml, dan kadar PSA akhir terendah adalah 0,49 ng/ml.

Berdasarkan tabel 4 diperoleh bahwa lama penggunaan kombinasi obat dutasteride dan tamsulosin paling banyak dijumpai pada pasien BPH dengan penggunaan selama 1 bulan yaitu 17 orang (53,1%), kedua terbanyak didapati pada penggunaan selama 12 bulan yaitu 5 orang (15,7%).

Penggunaan selama 4 bulan, 7 bulan, 8 bulan, 9 bulan, 11 bulan masing-masing dijumpai pada 1 orang (3,1%).

Tabel 4. Lama Penggunaan Obat

Lama penggunaan obat (bulan)	N	%
1	17	53,1
2	3	9,4
3	2	6,3
4	1	3,1
7	1	3,1
8	1	3,1
9	1	3,1
11	1	3,1
12	5	15,7
Total	32	100,0

Dari data juga didapatkan rata-rata lama penggunaan kombinasi obat dutasteride dan tamsulosin adalah 4 bulan, penggunaan kombinasi obat dutasteride dan tamsulosin terlama adalah 12 bulan dan penggunaan kombinasi obat dutasteride dan tamsulosin tercepat adalah 1 bulan.

Tabel 5. Distribusi Responden berdasarkan Kelompok Pekerjaan

Usia (Tahun)	N	%
Petani	4	12,5
Wiraswa sta	9	28,1
Pegawai	5	15,6
Pensiun	14	43,8
Total	32	100,0

Berdasarkan tabel 5, diperoleh bahwa jumlah pasien BPH terbanyak didapati pada kelompok pekerjaan pensiun dengan angka kejadian 14 orang (43,8%), kedua terbanyak didapati pada kelompok pekerjaan wiraswasta dengan angka kejadian 9 orang (28,1%), ketiga terbanyak didapati pada kelompok pekerjaan pegawai dengan angka kejadian 5 orang (15,6%). Kelompok pekerjaan dengan jumlah pasien paling sedikit adalah kelompok pekerjaan petani dengan angka kejadian sebanyak 4 orang (12,5%).

Untuk kadar PSA awal diperoleh rata-rata atau mean sebesar 3,2528. Sedangkan untuk kadar PSA akhir diperoleh rata-rata atau mean sebesar 2,9384. Jumlah pasien BPH yang digunakan sebagai sampel penelitian adalah sebanyak 32 orang. Untuk nilai *Std. Deviation* (standar deviasi) pada kadar PSA awal sebesar 2,07334 dan kadar PSA akhir sebesar 1,92727. Terakhir adalah nilai *Std. Error Mean* untuk kadar PSA awal sebesar 0,36652 dan kadar PSA akhir sebesar 0,34070.

Tabel 6. *Paired Sample T Test*

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 PSA Awal- PSA Akhir	.31437	.80609	.14250	.02375	.60500	2.206	31	.035

Karena nilai rata-rata kadar PSA akhir 2,9384 lebih kecil dari nilai rata-rata kadar PSA awal 3,2528, maka itu artinya secara deskriptif terdapat perbedaan (penurunan) rata-rata antara kadar PSA awal dan kadar PSA akhir. Selanjutnya untuk membuktikan apakah perbedaan tersebut benar-benar nyata (signifikan) atau tidak, maka dapat dilihat pada tabel 6. Berdasarkan tabel output *paired sample T test* diatas, diketahui nilai *Sig. (2-tailed)* adalah sebesar $0,035 < 0,05$, maka H_1 diterima dan H_0 ditolak. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan (penurunan) rata-rata antara kadar PSA awal dan kadar PSA akhir yang artinya terdapat pengaruh pemberian kombinasi obat dutasteride dan tamsulosin terhadap kadar PSA pada pasien BPH di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat.

4. PEMBAHASAN

4.1 Analisis Gambaran Usia pada Responden

Hasil yang didapatkan tidak berbeda jauh dari penelitian yang dilakukan Khodjojo pada tahun 1999 bahwa BPH paling sering ditemukan pada pria berusia lebih dari 50 tahun. Dalam penelitiannya yang meneliti 30 sampel dengan kelompok umur antara 51-86 tahun,

ditemukan pasien BPH rata-rata mempunyai umur 64,7 tahun.⁹

Hal yang serupa juga didapati dari penelitian yang dilakukan oleh Rizki Amalia pada tahun 2007 bahwa kasus BPH banyak ditemukan pada golongan umur 60-69 tahun (44,2%) yaitu sebanyak 23 responden, kemudian pada golongan umur 70 tahun keatas sebanyak 19 responden (36.5%).¹⁰ Jika dilihat dari pengelompokan usia hasil penelitian yang dilakukan Rizki Amalia dengan kasus terbanyak ditemukan pada rentang usia 60 tahun keatas hampir sama dengan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti.

Pada laki-laki lansia terutama yang berusia lebih dari 50 tahun memiliki risiko tinggi untuk mengalami gejala LUTS yang disebabkan oleh BPH. Hal ini terjadi karena pada lansia > 50 tahun mengalami kelemahan pada otot detrusor buli-buli sehingga tidak dapat mempertahankan aliran urin karena pembesaran prostat. Selain itu juga terdapat penurunan fungsi persarafan khususnya ke buli-buli.^{11, 12}

Hasil ini selaras dengan hasil penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Rizki Amalia pada tahun 2007 bahwa umur menunjukkan faktor risiko yang

berpengaruh terhadap kejadian BPH. Selain umur, disebutkan juga adanya faktor risiko lain terhadap kejadian BPH seperti riwayat keluarga, kurangnya makan makanan berserat dan kebiasaan merokok yang telah terbukti setelah dilakukan analisis secara multivariat.¹⁰

4.2 Analisis Gambaran Kadar PSA Awal pada Responden

Penelitian yang dilakukan oleh Sarwar *et al* pada tahun 2017 ditemukan bahwa nilai kadar PSA pada masyarakat India mencapai $11,15 \pm 2,23$ ng/ml.¹³ Menurut Ingle *et al* pada tahun 2013 peningkatan PSA dapat dipengaruhi oleh stimulasi mekanik seperti Digital Rectal Examination dengan tingkat ketepatan 95,6%.¹⁴ Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Haid *et al* pada tahun 1944 yang melaporkan hal serupa dengan tingkat ketepatan sebesar 68%.¹⁵ Haid *et al* juga menemukan bahwa pasien dengan kadar PSA 4-9 ng/dl memiliki temuan biopsi bersifat benigna.¹⁵ Menurut Babain pada tahun 1991, kadar PSA dibawah 4 ng/dl menunjukkan tingkat risiko kanker prostat yang rendah, sedangkan kadar PSA 4-10 ng/dl memiliki tingkat risiko yang sedang dan pada kadar PSA >10 ng/dl memiliki tingkat risiko kanker prostat yang tinggi.¹⁶

Walaupun pada suatu penelitian disebutkan rentang kadar PSA yang dianggap normal berdasarkan usia adalah pada kelompok umur 40-49 tahun kadar PSA 0-2,5 ng/ml, umur 50-59 tahun 0-3,5 ng/ml, umur 60-69 tahun 0-4,5 ng/ml, dan kelompok umur 70-79 tahun kadar PSA 0-6,5 ng/ml.¹⁷ Tapi pada kenyataannya pada penelitian yang dilakukan ini

dijumpai adanya pasien BPH dengan kadar PSA < 4 ng/ml.

4.3 Analisis Gambaran Kadar PSA Akhir pada Responden

Kadar PSA akhir terbanyak pada kelompok kadar PSA < 4 ng/ml, hal ini dikarenakan obat golongan dutasteride bekerja dalam menghambat enzim 5 alfa reduktase yang mengubah hormon testosteron menjadi dihidrotestosteron sehingga menyebabkan hiperplasia pada sel stromal prostat. Pemblokiran ini berdampak pada volume prostat yang mengecil dan aliran urin yang lebih lancar sehingga kualitas hidup pasien pun meningkat.¹⁸

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Siti Pandanwangi pada tahun 2018 bahwa pemberian monoterapi obat dutasteride, monoterapi obat tamsulosin, dan kombinasi obat dutasteride dan tamsulosin dapat meningkatkan kualitas hidup pasien BPH.¹⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Amirudin pada tahun 2016 juga menyatakan hal yang senada bahwa peningkatan kualitas hidup pasien BPH yang diberi kombinasi obat dutasteride dan tamsulosin lebih baik daripada pasien BPH yang diberi monoterapi obat dutasteride dan monoterapi obat tamsulosin.²⁰

4.4 Analisis Lama Penggunaan Kombinasi Obat pada Responden

Pernyataan yang dikeluarkan oleh FDA pada tahun 2008 bahwa penurunan kadar PSA adalah 20% pada bulan pertama terapi menggunakan golongan obat dutasteride. Setelah terapi selama 6

bulan kadar PSA menjadi stabil pada *baseline* baru yaitu sekitar 50% dari kadar PSA awal sebelum terapi. Hasil pengobatan selama 2 tahun menunjukkan kadar PSA yang tetap terjaga pada *baseline* baru tersebut.¹⁸

4.5 Analisis Gambaran Pekerjaan pada Responden

Penelitian yang dilakukan oleh Lagiou *et al* pada tahun 2008 bahwa kelompok pasien BPH memiliki pekerjaan yang aktivitasnya kurang dibandingkan dengan orang yang sehat (sebagai kelompok kontrol), selain itu pasien BPH memiliki tingkat pendidikan yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.²¹ Menurut Lim (2017), peningkatan aktivitas dan latihan fisik dapat menurunkan risiko kejadian BPH hingga 25%.¹

Mekanisme fisiologis yang menjelaskan antara aktivitas fisik dengan menurunnya risiko BPH masih belum dapat dijelaskan dan juga faktor-faktor lain seperti faktor hormonal juga belum jelas. Hormon-hormon steroid dan insulin like growth factor masih diperkirakan menjadi etiologi dari kejadian BPH.^{22, 23, 24, 25} dan aktivitas fisik dapat mempengaruhi hormon-hormon tersebut.^{26, 27, 28}

4.6 Uji Paired Sample T Test

Dari hasil uji *paired sample T test* yang dilakukan untuk menentukan apakah terdapat perbedaan kadar PSA pada pasien BPH yang sudah diberi terapi menggunakan kombinasi obat dutasteride dan tamsulosin diperoleh nilai Sig. (2-tailed) adalah sebesar 0,035 <

0,05, maka H_1 diterima dan H_0 ditolak. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan (penurunan) rata-rata antara kadar PSA awal dan kadar PSA akhir setelah pemberian kombinasi obat dutasteride dan tamsulosin selama 1 bulan, yang artinya terdapat pengaruh pemberian kombinasi obat dutasteride dan tamsulosin selama 1 bulan terhadap kadar PSA pada pasien BPH di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat.

5. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perubahan (penurunan) kadar PSA pada pasien BPH yang sudah diberi terapi menggunakan kombinasi obat dutasteride dan tamsulosin di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lim, K. 2017. *Epidemiology of Clinical Benign Prostatic Hyperplasia*. Asian Journal of Urology, 4(3), pp:148-151.
2. Mochtar, CA., Umbas, R., Soebadi, DM., Rasyid, N., Noegroho, BS., Poernomo, BB., Tjahjodjati., Danarto, HR., Wijanarko, S., Warli, SM., Hamid, ARAH. 2015. *Panduan Penatalaksanaan Klinis Pembesaran Prostat Jinak (Benign Prostatic Hyperplasia/BPH)*.
3. Egan, K. 2016. *The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms*. Urologic Clinics of North America, 43(3), pp: 289-297.
4. Chughtai, B., Forde, J., Thomas, D., Laor, L., Hossack, T., Woo, H., Te, A. and Kaplan, S. 2016. *Benign Prostatic Hyperplasia*. Nature Reviews Disease Primers, 2(1). [online] Available at: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.31>
5. Woodard, TJ., Manigault, KR., McBurrows, NN., Wray, TL., Woodard, LM. 2016. *Management of Benign Prostatic Hyperplasia in Older Adults*. The Consultant Pharmacist, 31(8), pp: 412-423
6. Ito, K., Miyakubo, M., Sekine, Y., Koike, H., Matsui, H., Shibata, Y. and Suzuki, K. 2012. *Diagnostic Significance of Pro-PSA and Prostate Dimension-Adjusted PSA-Related Indices in Men with Total PSA in The 2.0–10.0 ng/mL Range*. World Journal of Urology, 31(2), pp: 305-311.

7. Pron, G. 2015. *Prostate-Specific Antigen (PSA)-Based Population Screening for Prostate Cancer: An Evidence-Based Analysis*. Ontario Health Technology Assessment Series, 15(10), pp: 1-64
8. Tawfik, A. 2015. *Prostate-Specific Antigen (PSA)-Based Population Screening for Prostate Cancer: An Economic Analysis*. Ontario Health Technology Assessment Series, 15(11), pp: 1-37
9. Khodjojo KZ. 1999. *Perbandingan Hasil Pemeriksaan Klinis Preoperatif dan Patologi Anatomi pada Penderita Pembesaran Prostat Jinak*, Karya Akhir, Makassar, pp: 1-11.
10. Amalia, M. Rizki. 2007. *Faktor-Faktor Risiko Terjadinya Pembesaran Prostat Jinak (Studi kasus di RS dr. Kariadi, RS Roemani dan RSI Sultan Agung Semarang)*, Tesis, Program Studi Magister Epidemiologi, Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
11. Meigs, JB., et al. 2001. *Risk Factors for Clinical Benign Prostatic Hyperplasia in a Community-Based Population of Healthy Aging Men*. Journal of Clinical Epidemiology Vol. 54, Issue 9, pp: 935-44.
12. Juhee H, et al. 2006. *Risk Factors for Benign Prostatic Hyperplasia in South Korean Men*. Urologia Internationalis, pp:11-19.
13. Sarwar, S., Adil, M., Nyamath, P. and Ishaq, M. 2017. *Biomarkers of Prostatic Cancer: An Attempt to Categorize Patients into Prostatic Carcinoma, Benign Prostatic Hyperplasia, or Prostatitis Based on Serum Prostate Specific Antigen, Prostatic Acid Phosphatase, Calcium, and Phosphorus*. Prostate Cancer, pp: 1-7.
14. SP, I. 2013. *The Efficiency of the Serum Prostate Specific Antigen Levels in Diagnosing Prostatic Enlargements*. Journal Of Clinical And Diagnostic Research.
15. Haid M, Rabin D, King KM. 1994. *Digital Rectal Examination, Serum Prostatic Specific Antigen and Prostatic Ultrasound: How Effective is The Diagnostic Triad ?*. J Surg Oncol, pp: 32-38.
16. Babain RJ, Camps JL. 1991. *The Role of Prostatic Specific Antigen as Part of The Diagnostic Triad and as A Guide When to Perform A Biopsy Cancer*. 68(9): 2060-3
17. Dawson, C. and Whitfield, H. 1996. *ABC of Urology: Bladder Outflow Obstruction*. BMJ, 312(7033), pp: 767-770.
18. US Food and Drugs Administration. 2008. *Avodart Prescribing Information*. [online] Available at: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021319s0151bl.pdf&ved=2ahUKewjrz4KDjIbnAhUw6nMBHRm4AwsQFjALegQIBBAB&usg=AOvVaw2pf0a4unufDHfQ7n27fZPq [Accessed 11 Jan. 2020]
19. Pandanwangi, S. T. W., Fauzia, RR. 2018. *Pengaruh Terapi Tamsulosin dengan Dutasteride terhadap Kualitas Hidup Pasien Benign Prostate Hyperplasia di RSUD Gunung Jati Cirebon*. Farmasains 5(2), pp: 41-45.
20. Amirudin, Pandanwangi, S. T. W. 2016. *Kajian Perbandingan Efektivitas Tamsulosin, Dutasteride dan Kombinasinya Pada Pasien BPH di RSUD Gunung Jati Cirebon*. Farmasains 5(2), pp: 90-99.
21. Lagiou, A., Samoli, E., Georgila, C., Minaki, P., Barbouni, A., Tzonou, A., Trichopoulos, D. and Lagiou, P. 2008. *Occupational Physical Activity in Relation with Prostate Cancer and Benign Prostatic Hyperplasia*. European Journal of Cancer Prevention, 17(4), pp: 336-339.
22. Gann PH, Hennekens CH, Longcope C, Verhoek-Oftedahl W, Grodstein F, Stampfer MJ. 1995. *A Prospective Study of Plasma Hormone Levels, Nonhormonal Factors, and Development of Benign Prostatic Hyperplasia*. Prostate, pp: 40-49.
23. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. 1996. *Prospective Study of Sex Hormone Levels and Risk of Prostate Cancer*. J National Cancer Inst, pp: 1118-1126.
24. Mantzoros CS, Tzonou A, Signorello LB, Stampfer M, Trichopoulos D, Adami H-O. 1997. *Insulin-Like Growth Factor I in Relation to Prostate Cancer And Benign Prostatic Hyperplasia*. Brit J Cancer 76, pp: 1115-1118.
25. Chokkalingam AP, Gao YT, Deng J, Stanczyk FZ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, et al. 2002. *Insulin-Like Growth Factors and Risk of Benign Prostatic Hyperplasia*. Prostate 52, pp: 98-105.
26. Barnard RJ, Ngo TH, Leung PS, Aronson WJ, Golding LA. 2003. *A Low-Fat Diet and/or Strenuous Exercise Alters The IGF Axis in Vivo and Reduces Prostate Tumor Cell Growth in Vitro*. Prostate 56, pp: 201-206.
27. Ngo TH, Barnard RJ, Leung PS, Cohen P, Aronson WJ. 2003. *Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) And IGF Binding Protein-1 Modulate Prostate Cancer Cell Growth and Apoptosis: Possible Mediators for The Effects of Diet and Exercise on Cancer Cell Survival*. Endocrinology 144, pp: 2319-2324.
28. Daly W, Seegers CA, Rubin DA, Dobridge JD, Hackney AC. 2005. *Relationship between Stress Hormones and Testosterone with Prolonged Endurance Exercise*. Eur J Appl Physio 193, pp: 375-380.