

▪  
**Kajian Pustaka**

***LITERATURE REVIEW : HUBUNGAN DIABETES MELLITUS DENGAN KEJADIAN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA***

Christian Martin Tjiu Ritonga<sup>1</sup>, Tri Widodo<sup>2</sup>, Yudi Y. Ambeng<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya, Palangka Raya, Kalimantan Tengah, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya, Palangka Raya, Kalimantan Tengah, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Urologi Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya / RSUD dr. Doris Sylvanus, Palangka Raya, Kalimantan Tengah, Indonesia

\*e-mail: [christiansaputra98765@gmail.com](mailto:christiansaputra98765@gmail.com)

**Abstrak**

**Latar belakang:** *Benign prostatic hyperplasia* atau pembesaran prostat jinak merupakan penyakit yang biasa terjadi pada pria usia tua, ditandai dengan kelainan histologis yang khas disyarati dengan proliferasi sel-sel prostat. Gejala saluran kemih bagian bawah atau lower urinary tract symptoms merupakan kombinasi gejala yang sangat umum didapatkan pada pasien dengan *benign prostatic hyperplasia*. Terdapat banyak faktor yang dapat mempengaruhi kejadian benign prostatic hyperplasia, salah satunya adalah diabetes mellitus. Diabetes mellitus adalah kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemia yang disebabkan oleh terjadinya gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin ataupun mekanisme keduanya. International Diabetes Federation memperkirakan bahwa insidensi kejadian diabetes mellitus akan terus semakin tinggi hingga 700 juta orang di tahun 2045. **Metode:** Studi/kajian literatur dengan pendekatan literature review, Sumber data yang digunakan adalah data sekunder yang diperoleh dari SpringerLink, ScienceDirect, ResearchGate, ProQuest, PERPUSNAS, Neliti, Microsoft Academic, GARUDA, Ebscohost, DOAJ, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan adalah hubungan, diabetes mellitus, dan *benign prostatic hyperplasia*. Didapatkan 41 literatur yang memenuhi kriteria. Sintesis data menggunakan metode SPIDER. **Hasil:** 41 jurnal internasional dan nasional yang di review terdapat 30 (73,17%) jurnal yang hasilnya menyatakan bahwa diabetes mellitus berhubungan dengan kejadian benign prostatic hyperplasia, hal ini didasari oleh mekanisme aktivitas saraf simpatis yang berlebihan, aterosklerosis, aktivitas IGF, perubahan metabolisme hormon seks, dan inflamasi. **Kesimpulan:** Terdapat hubungan antara diabetes mellitus dengan kejadian benign prostatic hyperplasia.

**Kata Kunci:** *Benign prostatic hyperplasia*, Diabetes mellitus, Hubungan

**Abstract**

**Background:** *Benign prostatic hyperplasia or benign prostate enlargement is a disease that usually occurs in older men, characterized by histological abnormalities characterized by the proliferation of prostate cells. Lower urinary tract symptoms are a combination of symptoms that are very common to patients with benign prostate enlargement. There are many factors that could affect the incidence of BPH, one of them is diabetes mellitus. Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia caused by impaired insulin secretion, impaired insulin action or both mechanisms. The International Diabetes Federation estimates that the incidence of DM will continue to increase to 700 million people in 2045. Methods:* Literature study with a literature review approach. The data sources used are secondary data obtained from SpringerLink, ScienceDirect, ResearchGate, ProQuest, PERPUSNAS, Neliti, Microsoft Academic, GARUDA, Ebscohost, DOAJ, and Google Scholar. The keywords which used relationship, diabetes mellitus, and *benign prostatic hyperplasia*. There are 41 literatures which fulfill the criteria. Synthesis of data uses SPIDER method. **Results:** 41 international and national journals reviewed, there were 30 (73.17%) journals

which results stated diabetes mellitus was associated with the incidence of benign prostatic hyperplasia. It was based on the mechanism of excessive sympathetic nerve activity, atherosclerosis, IGF activity, metabolic changes of sex hormones, and inflammation. **Conclusion:** There was a relationship between diabetes mellitus and the incidence of benign prostatic hyperplasia.

**Keywords:** Benign prostatic hyperplasia, Diabetes mellitus, Relates

## **Pendahuluan**

*Benign prostatic hyperplasia (BPH)* atau Pembesaran Prostat Jinak (PPJ) merupakan kelainan histologis yang khas disyarati dengan proliferasi sel-sel prostat. Penumpukan sel-sel serta pembesaran kelenjar adalah hasil dari proliferasi sel epitel serta stroma prostat.<sup>1</sup> Gejala saluran kemih bagian bawah merupakan gabungan gejala yang sangat sering didapatkan pada pasien dengan *benign prostatic hyperplasia*. *Lower urinary tract symptoms* dibagi atas gejala obstruktif, gejala iritatif, dan gejala post miksi.<sup>2</sup>

Insidensi *BPH* bertambah bersamaan dengan bertambahnya usia, 20% pada laki-laki usia 40 tahun, setelah itu menjadi 70% pada usia 60 tahun, serta 90% pada usia 80 tahun.<sup>3</sup> *Benign prostatic hyperplasia* merupakan salah satu masalah urologi terbesar di dunia, menurut data *World Health Organization* diperkirakan terdapat 70 juta permasalahan penyakit degeneratif, salah satunya yakni *BPH*, dengan insidensi di negara maju sebesar 19%, dan 5,35% kasus di negara berkembang.<sup>4</sup>

Angka kejadian penyakit *BPH* di Indonesia belum ditentukan secara pasti, namun *BPH* masih menjadi penyakit dengan angka insidensi tertinggi kedua setelah batu saluran kemih.<sup>5</sup> Berdasarkan angka kasus *BPH* di RSUD

dr.Doris Sylvanus Palangka Raya terdapat rata-rata 200 pasien yang menjalani rawat jalan di setiap bulannya. Hal ini menunjukkan bahwa *BPH* masih menjadi salah satu permasalahan utama kesehatan di masyarakat.<sup>6</sup>

*Benign prostatic hyperplasia* merupakan penyakit dengan etiologi yang belum sepenuhnya dapat dipahami, penyakit ini merupakan penyakit multifaktorial, dan berhubungan dengan sistem endokrin.<sup>7</sup> Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kejadian *BPH* adalah sindrom metabolik seperti *diabetes mellitus*.<sup>8</sup>

*Diabetes mellitus (DM)* merupakan kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemia yang diakibatkan oleh terjadinya gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin ataupun mekanisme keduanya.<sup>9</sup> Berdasarkan data *IDF* pada tahun 2009 diperkirakan 285 juta orang terkena *DM* dan diperkirakan meningkat menjadi 700 juta orang pada tahun 2045.<sup>10</sup>

Sindrom metabolik merupakan salah satu faktor risiko *BPH*, *DM* merupakan salah satu faktor risiko dari *BPH*. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menguji pengaruh diabetes terhadap prostat, kerusakan dari pembuluh darah yang diinduksi oleh diabetes dan *aterosklerosis*

dapat menyebabkan hipoksia pada zona transisi prostat.<sup>11</sup>

Ada beberapa hipotesis yang mendasari DM dapat mempengaruhi kejadian BPH, seperti aktivitas berlebihan dari sistem saraf simpatik, aktivitas IGF, perubahan metabolisme hormon, dan inflamasi.<sup>12</sup>

Berbagai penelitian sebelumnya telah dilakukan untuk mencari hubungan antara DM dengan kejadian BPH, namun pada hasil penelitian sebelumnya ditemukan perbedaan hasil dari hubungan DM dengan kejadian BPH. Menurut penelitian oleh Ruspanah *et al.* disebutkan terdapat hubungan yang signifikan antara DM dengan BPH.<sup>13</sup> Penelitian lain oleh Raj *et al.* menyebutkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara DM dengan BPH.<sup>14</sup>

Uraian diatas memperlihatkan hubungan diabetes mellitus dengan kejadian BPH, belum sepenuhnya dapat dipahami, sehingga penting untuk memiliki pemahaman yang lebih mendalam tentang hubungan tersebut berdasarkan bukti ilmiah.

## Metode

### Desain Penelitian

Bentuk penelitian ini adalah penelitian berdasarkan kepustakaan atau studi literatur. Penelitian ini menggunakan pendekatan *systematic review*.

### Sumber Data

Sumber data yang digunakan didalam penelitian ini adalah data sekunder. Pemilihan sumber-sumber data dalam penelitian ini berpedoman kepada: 1) bukti, 2) Objektivitas, 3) derajat keyakinan, dan 4) nilai.

### Kriteria Pemilihan

Tabel 1 Kriteria inklusi

Kriteria	Inklusi
Jenis	Original artikel penelitian
Bahasa	Bahasa Indonesia dan bahasa Inggris
Ketersediaan	Tersedia teks lengkap dan dapat diakses
Waktu	Rentang waktu 10 tahun terakhir, yakni antara tahun 2011-2021
Tema	Hubungan diabetes mellitus dengan kejadian benign prostatic hyperplasia
Subjek	Manusia dewasa hingga lanjut usia (Usia diatas 40 tahun)

Tabel 2 Kriteria eksklusi

Kriteria	Eksklusi
Jenis	Penelitian kepustakaan atau kajian literatur ( <i>literature review, literature research</i> )
Jenis Penelitian	Penelitian deskriptif

### Prosedur Pengumpulan Literatur

Pengumpulan literatur menggunakan aturan PRISMA (*Preferred Reporting Items for*

▪  
*Systematic Reviews and Meta-analyses*). Teknik yang dipakai dalam penghimpunan literatur adalah *electronic database*, yaitu penelusuran secara daring melalui *SpringerLink*, *ScienceDirect*, *ResearchGate*, *ProQuest*, *PERPUSNAS*, *Neliti*, *Microsoft Academic*, *GARUDA*, *Ebsco host*, *DOAJ*, dan *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan adalah hubungan/*relationship*, *diabetes mellitus*, pembesaran prostat jinak/*benign prostatic hyperplasia*.

### **Analisis Kualitas Data**

Dalam penelitian *Systematic literature review*, literatur yang telah ditemukan akan dievaluasi menggunakan beberapa pertanyaan penilaian kualitas data sesuai dengan kriteria inklusi.

### **Sintesis Data**

Sintesis data untuk *literature review* ini, menggunakan metode naratif dengan menggolongkan data-data berdasarkan pedoman *SPIDER* (*Sample, Phenomenon of Interest, Design, Evaluation, dan Research Type*). Ringkasan dimasukkan ke dalam tabel yaitu artikel penelitian yang dilakukan di luar Indonesia dan di Indonesia.

### **Hasil**

Hasil pengumpulan data dari jurnal penelitian di luar Indonesia menemukan 29 artikel, dan dari jurnal penelitian dalam Indonesia menemukan 12 artikel. Semua artikel yang dikumpulkan merupakan penelitian kuantitatif.

Studi retrospektif oleh Wu et al. (2020)<sup>15</sup> yang melihat hubungan status homeostasis glukosa, usia, dan ukuran prostat pada pasien BPH melaporkan bahwa DM berkorelasi dengan prostat. Pada usia <70 tahun, dibandingkan dengan kelompok normal, OR untuk pembesaran TP dan TZ pada kelompok pre DM adalah 2,27 dan 3,19. OR yang disesuaikan adalah 4,74 dan 6,16 untuk pria DM.

Studi retrospektif oleh Qu et al. (2014)<sup>16</sup> yang mengevaluasi hubungan antara volume prostat (VP) dan DM pada pasien geriatri dengan BPH, melaporkan bahwa Nilai VP (p:0.005), PSA (p:0.013), dan IPSS (p:0.01) pada pasien dengan DM signifikan. Nilai VP (p:0.002) dan PSA (p:0.006) pada pasien BPH dengan GDP secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan GDP normal. Pasien BPH dengan peningkatan HbA1c secara signifikan memiliki VP lebih besar dibandingkan HbA1c normal (p:0.046). Pasien BPH dan resistensi insulin memiliki VP yang tinggi (p:0.004) dan LUTS panjang (p:0.036).

Studi prospektif oleh Elabbady et al. (2016)<sup>17</sup> untuk menentukan efek DM tipe 2 pada serum *T-PSA*, serum *TT*, dan VP, melaporkan rerata nilai *PSA*, testosteron, dan VP untuk pasien DM masing-masing adalah 2.3 ng/ml, 3 ng/ml, dan 56 gram, sedangkan untuk pasien non DM masing-masing adalah 3.5 ng/ml, 4 ng/ml, dan 51 gram. (p:0.001, p:0.001, dan p:0.03).

Studi observasi, *cross-sectional*, oleh Nandy et al. (2016)<sup>18</sup> untuk menemukan asosiasi antara VP dengan komponen sindrom metabolik

(SM) (profil lipid, tingkat glikemik, tekanan darah, dan IMT). Studi menunjukkan hubungan positif antara VP dengan SM dan empat komponennya, kadar GDP ( $p < 0.001$ ).

Studi retrospektif oleh Moudi *et al.* (2017)<sup>19</sup> menemukan bahwa rerata berat prostat yang direseksi lebih tinggi pada pasien DM ( $22,9 \pm 6,9$  vs  $21,7 \pm 14,3$ ,  $p: 0,02$ ). Studi oleh Chen *et al.* (2015)<sup>20</sup> melaporkan bahwa IPSS dan VP lebih tinggi pada HbA1c  $> 6,5\%$  dibandingkan HbA1c  $< 6,5\%$  (masing-masing  $16,30 \pm 3,31$  vs  $9,87 \pm 1,07$ ;  $p < 0,01$ ;  $45,69 \pm 3,97$  vs  $36,64 \pm 3,30$ ;  $p < 0,01$ ), dan *Qmax* lebih rendah ( $p < 0,01$ ).

Mubenga *et al.* (2019)<sup>21</sup> melaporkan bahwa komponen SM tidak berhubungan dengan BPH, namun abnormalitas dalam homeostasis glukosa memainkan peran penting dalam BPH ( $p < 0.001$ ). Selain itu, IPSS dan GDP secara signifikan lebih tinggi pada kelompok DM dibandingkan non-DM ( $28,6 \pm 4,3$  vs  $25,6 \pm 6,4$ , dan  $p: 0,005$ ;  $121,7 \pm 45,7$  vs  $85,4 \pm 11,7$  mg/dl, dan  $p < 0,001$ , masing-masing). Pasien DM memiliki VP yang lebih besar daripada non-DM pada subkelompok  $< 65$  tahun. Ukuran prostat secara bermakna terkait dengan GDP ( $p: 0,002$ ).

Ozcan *et al.* (2017)<sup>23</sup> melihat korelasi antara DM pada pria dengan BPH dalam studi prospektif. Studi tersebut melaporkan bahwa pasien DM memiliki LUTS lebih berat pada kelompok DM. PSA dan VP lebih tinggi pada pasien dengan DM. TT lebih rendah pada pasien DM dibandingkan non DM ( $2,8 \pm 0,8$  dan  $3,6 \pm$

$0,9$  masing-masing). Studi menunjukkan korelasi antara VP dan DM pada pasien BPH ( $p: 0.000$ ).

Rył *et al.* (2015)<sup>24</sup> melaporkan bahwa pasien BPH secara signifikan lebih mungkin untuk memiliki SM ( $p: 0,018$ ), diabetes ( $p: 0,0477$ ) dibandingkan dengan control. Zhao *et al.* (2020)<sup>25</sup> melaporkan bahwa pada kelompok IFG/HR-T2DM, jelas terlihat hubungan dengan VP, T-PSA, dan IPSS ( $p < 0.05$ ). Zhang *et al.* (2014)<sup>26</sup> menunjukkan bahwa GDP, HbA1c, FINS, HOMA-IR lebih besar pada pasien BPH dengan SM. Russo *et al.* (2014)<sup>27</sup> menemukan bahwa Pasien dengan resistensi insulin memiliki nilai IPSS yang lebih tinggi ( $p < 0,01$ ), IPSS-storage, IPSS-voiding ( $p < 0,01$ ), VP ( $p < 0,01$ ), dan nilai IIEF-EF yang lebih rendah ( $p < 0,01$ ). Resistensi insulin prediktor kuat ED (IIEF-EF  $< 26$ ) OR=6,20,  $p < 0,01$ ). Resistensi insulin juga merupakan prediktor independen LUTS berat (IPSS  $> 20$ ) (OR=2.0,  $p < 0,01$ ).

Sreenivasulu *et al.* (2017)<sup>28</sup> melaporkan bahwa insulin, IGF-1 dan estradiol meningkat dan IGFBP-3/PSA menurun pada kasus BPH jika dibandingkan dengan control. Chiu *et al.* (2015)<sup>29</sup> menunjukkan ada perbedaan dalam prevalensi riwayat diabetes antara kasus dan kontrol (25,3% vs 21,8%,  $p < 0,001$ ). OR riwayat diabetes untuk kasus adalah 1,21 (95% CI: 1,15-1,27). Namun, setelah disesuaikan, hubungan antara diabetes dan BPH tidak signifikan (OR: 1,03).

DiBello *et al.* (2016)<sup>30</sup> menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara prevalensi prediabetes pada pria dengan BPH vs

pria tanpa BPH ( $p < 0,001$ ). Prevalensi diabetes juga lebih tinggi pada pria dengan BPH vs tanpa BPH (14,8% vs 12,4%).

Wallner *et al.* (2013)<sup>31</sup> tidak ada kecenderungan gangguan metabolisme yang signifikan yang diukur dengan glukosa serum, insulin, atau *HOMA-IR* pada pria dengan indikasi BPH dibandingkan dengan mereka yang tidak ( $p > 0,05$ ). Sarma *et al.* (2013)<sup>32</sup> menunjukkan bahwa pria dengan *DM* memiliki *LUTS* sedang/berat lebih besar (*OR*:1,37) dibandingkan non-*DM*. Mandeep *et al.* (2016)<sup>33</sup> melaporkan pada kedua kelompok usia pasien *DM* ditemukan memiliki gejala *LUTS* yang lebih tinggi.

Studi analisis multivariat Gacci *et al.* (2017)<sup>34</sup> menunjukkan bahwa *DM* tidak berhubungan dengan BPH. Alanazi *et al.* (2017)<sup>35</sup> menunjukkan tidak ada hubungan bermakna *SPE* dengan *diabetes mellitus* ( $p > 0,05$ ). Dalam analisis korelasi Goh *et al.* (2015)<sup>36</sup> diabetes tidak berhubungan dengan BPH. Sarkar *et al.* (2021)<sup>37</sup> menunjukkan resistensi insulin meningkat pada pasien BPH. Skor *HOMA-IR* kasus dibandingkan dengan kontrol ditemukan meningkat ( $p < 0,0001$ ). Peningkatan *GDP* ( $p:0,0254$ ) dan *PSA* ditemukan pada kasus dibandingkan dengan kontrol ( $p < 0,0001$ ).

Pada analisis korelasi Zhou *et al.* (2018)<sup>38</sup>, memperlihatkan bahwa *GDP*, *FINS* dan inflamasi berkorelasi dengan *IPSS* ( $p < 0,05$ ). Setelah analisis penyesuaian Mubenga *et al.* (2019)<sup>39</sup> Diabetes ( $p < 0,001$ ) terkait dengan *VP*. Nayak *et al.* (2017)<sup>40</sup> menunjukkan bahwa Tidak

ada perbedaan nilai rerata *PSA* antara penderita *DM* dan non-*DM* ( $p > 0,05$ ). Studi Ferreira *et al.* (2015)<sup>41</sup> menunjukkan hubungan ( $p < 0,05$ ) antara *DM* dan *LUTS* pada pria lanjut usia. Analisis Pan *et al.* (2014)<sup>42</sup> menunjukkan bahwa *DM* merupakan prediktor signifikan *LUTS*. Shah *et al.* (2020)<sup>43</sup> melihat bahwa diabetes adalah faktor risiko BPH ( $p:0,042$ ).

Dari data penelitian Indonesia, Siagian *et al.* (2020)<sup>44</sup>, Ruspanah *et al.* (2017)<sup>45</sup>, Samsuri *et al.* (2018)<sup>46</sup> menemukan hubungan yang bermakna antara nilai *GDP*, keadaan *DM* dengan BPH ( $p:0,043$ ), serta *DM* merupakan faktor risiko yang mempengaruhi tingkat kejadian BPH ( $p:0,039$ ). Wira Gotera (2015)<sup>47</sup> menunjukkan bahwa nilai *IIEF-5* menunjukkan hubungan dengan *GDP* ( $p:0,049$ ).

Analisis multivariat Sari *et al.* (2019)<sup>49</sup> menunjukkan faktor risiko yang berpengaruh terhadap *VP* adalah *PSA* dan testosteron ( $p:0,005$ ). Hasil penelitian Syahwal *et al.* (2016)<sup>50</sup> menunjukkan bahwa *DM* (*OR*:4,20) sebagai faktor risiko kejadian BPH. Selain itu, Duarsa *et al.* (2019)<sup>51</sup> melaporkan *Prevalence ratio (PR)* dari variabel *DM* terhadap *LUTS* adalah sebesar 1,1 ( $p:0,742$ ).

Studi Sumasta *et al.* (2016)<sup>52</sup> tentang *DM* dan volume prostat menunjukkan bahwa volume prostat tidak berkorelasi dengan *SM* ( $p:0,591$ ), *PSA* juga tidak berhubungan dengan *SM* ( $p:0,305$ ). Volume prostat tidak berhubungan *GDP* ( $p:0,317$ ). *PSA* tidak berhubungan dengan *SM*; *GDP* ( $p:0,987$ ).



Studi Misnadin *et al.* (2016)<sup>53</sup>, tidak menemukan korelasi antara *DM* (*OR*:0,88, *p*:0,798), dengan kejadian BPH. Namun, analisis studi Lokarjana *et al.* (2021)<sup>54</sup> memperlihatkan terdapat perbedaan antara VP pasien BPH dengan *DM* tipe 2 dan tanpa *DM* tipe 2 (*p*<0,05).

Selain itu, studi Wiradana *et al.* (2019)<sup>55</sup> melaporkan bahwa derajat inflamasi prostat berhubungan dengan *PSA* (*p*:0,006) dan *GDP* (*p*:0,022). Testosteron tidak berhubungan dengan derajat inflamasi (*p*:0,334).

## **Pembahasan**

### **Hubungan *Diabetes Mellitus* dengan Kejadian *Benign Prostatic Hyperplasia***

Berdasarkan studi yang dikumpulkan (table lengkap pada lampiran) didapatkan sebanyak 41 jurnal penelitian (12 jurnal penelitian berlokasi di Indonesia dan 29 jurnal penelitian berlokasi di luar Indonesia) yang membahas mengenai hubungan diabetes mellitus dengan kejadian *benign prostatic hyperplasia*.

Tiga puluh jurnal penelitian (73,17%) menyatakan bahwa *diabetes mellitus* berhubungan dengan kejadian *benign prostatic hyperplasia*. Peningkatan kadar HbA1c jangka panjang dapat menyebabkan komplikasi vaskuler, pasien dengan peningkatan kadar HbA1c jelas memiliki volume prostat yang lebih besar. Hiperinsulinemia memiliki efek stimulan pada aktivitas mitogenik sel endotel vaskuler, yang dianggap sebagai salah satu mekanisme aterosklerosis. Selanjutnya, aterosklerosis dapat

memperburuk iskemia jaringan prostat melalui menginduksi pembentukan lesi vaskuler di jaringan prostat, yang berkontribusi terhadap perkembangan *BPH*.<sup>16</sup> Homeostasis glukosa abnormal dianggap memainkan peran penting dalam hipertrofi prostat dengan memodulasi hormon seks.<sup>21</sup> Kombinasi testosteron rendah dan kadar estradiol tinggi dapat meningkatkan risiko *BPH*, dan kombinasi kadar hormon ini juga ditemukan pada pria dengan *diabetes mellitus*.<sup>30</sup> Mekanisme insulin meningkatkan sekresi katekolamin dengan merangsang saraf simpatis, yang akhirnya menghambat apoptosis sel prostat, dan insulin yang mendorong proliferasi jaringan prostat dengan melepaskan faktor pertumbuhan juga diduga sebagai faktor penghubung antara diabetes dan pembesaran prostat.<sup>38</sup> Selain itu, keadaan hiperinsulinemia mengakibatkan penurunan konsentrasi *IGFBP-1* sehingga mengakibatkan peningkatan bioavailabilitas dari *IGF* yang merupakan hormon peptida dengan kegunaan yang sama seperti insulin yaitu meningkatkan perkembangan jaringan.<sup>44</sup>

Berbagai penelitian menyatakan bahwa *diabetes mellitus* berhubungan dengan gangguan saluran kemih bagian bawah, ada banyak mekanisme yang diusulkan untuk mengaitkan perkembangan gejala *LUTS* pada pasien diabetes, hiperinsulinemia yang terkait dengan peningkatan aktivitas simpatis melalui peningkatan metabolisme glukosa di neuron hipotalamus ventromedial dapat berkontribusi pada peningkatan aktivasi jalur adrenergik alfa dengan

kontraksi otot polos saluran kemih yang berkontribusi terhadap perkembangan *LUTS*.<sup>23</sup> Diabetes juga dihubungkan dengan disfungsi kandung kemih yang dapat menyebabkan kerusakan detrusor, gangguan detrusor ini dapat menyebabkan laju aliran urin yang rendah, *BPH* juga ditandai dengan laju aliran urin yang rendah.<sup>46</sup>

Berbagai penelitian juga memaparkan bahwa resistensi insulin berhubungan dengan *benign prostatic hyperplasia*. Mekanisme dimana resistensi insulin dapat menyebabkan hiperplasia prostat tidak sepenuhnya dipahami, resistensi insulin dapat berkontribusi terhadap hiperplasia prostat melalui aktivitas saraf simpatik, aksis faktor pertumbuhan seperti insulin (*IGF*), hormon seks dan efek stimulasi pertumbuhan insulin, resistensi insulin mengaktifkan pensinyalan mitogenik insulin, yang memiliki aktivitas pemacu pertumbuhan, dan dengan demikian dapat meningkatkan proliferasi sel prostat. Oleh karena itu, resistensi insulin dan hiperinsulinemia memainkan peran utama dalam perkembangan *BPH*.<sup>26</sup> Resistensi insulin yang mengakibatkan hiperinsulinemia pada individu obesitas abdominal berkaitan dengan reseptor *IGF-1* mengingat insulin mempunyai karakteristik homolog dengan *IGF-1*, atau melalui garis tidak langsung melalui penurunan konsentrasi *IGF-1BP* sehingga berdampak kepada peningkatan konsentrasi *IGF-1* bebas.<sup>47</sup>

Sebelas jurnal penelitian atau 26,83% menyatakan bahwa *diabetes mellitus* tidak

berhubungan dengan kejadian *benign prostatic hyperplasia*. Pada penelitian Chiu *et al.*<sup>29</sup> menjelaskan bahwa *DM* tidak berhubungan dengan *BPH* diakibatkan sangat mungkin bahwa beberapa kontrol menderita *BPH* dan tidak mencari pemeriksaan dan pengobatan untuk kondisinya, dan sampel yang termasuk dalam penelitian adalah etnis Tionghoa, sehingga kemampuan untuk menggeneralisasi hasil ke kelompok lain tetap dipertanyakan, selain itu, penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional*, dan ini dapat membatasi interpretasi tentang hubungan sebab akibat antara diabetes dan *BPH*. Penelitian Wallner *et al.*<sup>31</sup> memaparkan *DM* tidak berhubungan dengan *BPH* dikarenakan penelitian ini bergantung pada pengukuran 1 kali glukosa, insulin, dan *HOMA-IR*, yang karena variabilitas intraindividual yang besar mungkin hanya memiliki kemampuan yang rendah untuk mengkarakterisasi tingkat glikemik jangka panjang seseorang, selain itu ukuran biokimia dan penanda *BPH* dinilai secara bersamaan pada awal, oleh karena itu, tidak bisa ditetapkan urutan temporal dengan jelas, ukuran sampel yang kecil dan *loss to follow-up* juga dapat menjadi alasan tidak ditemukan asosiasi. Penjelasan lain yang mungkin untuk kekurangan adalah perbedaan ras dalam studi, ada kemungkinan kepekaan terhadap efek *BPH* yang dihipotesiskan dari insulin bervariasi di antara kelompok etnis atau ras.

Penelitian Mandeep *et al.*<sup>33</sup> menyatakan bahwa *DM* tidak berhubungan dengan *BPH* dikaitkan dengan ukuran sampel yang terbatas,



penelitian ini menunjukkan kehadiran diabetes pada *BPH* kurang terkait dengan pertumbuhan prostat dan lebih terkait dengan komponen dinamis fungsi saluran kemih. Goh *et al.*<sup>36</sup> dalam penelitiannya mengutarakan faktor subjek bukanlah sampel acak dari populasi dan perbedaan kriteria diagnostik *BPH* yang diterapkan pada setiap penelitian dapat menjadi penyebab perbedaan hasil penelitian. Penelitian Nayak *et al.*<sup>40</sup> menunjukkan hal yang sama bahwa tidak terdapat hubungan antara diabetes dan *BPH*, hal ini di latarbelakangi oleh keterbatasan dalam pemilihan desain studi, desain studi *cross sectional*, sulit untuk menentukan urutan kejadian, studi ini juga tidak berhubungan dengan teori karena bias, pelaporan yang tidak akurat, bias ingatan dan tingkat respons rendah, selain itu penulis juga tidak memiliki cara untuk mengetahui apakah pasien menggunakan obat.

Pada penelitian duarsa *et al.*<sup>51</sup> ditemukan bahwa diabetes tidak berhubungan dengan *LUTS* hal ini dilatarbelakangi sesuai dengan penelitian Nayak *et al.*<sup>40</sup> yakni penelitian dilakukan dengan rancangan potong lintang sehingga tidak diketahui berapa lama kelompok ini telah menderita *DM*. Misnadin *et al.*<sup>53</sup> menemukan hal serupa dengan penelitian-penelitian diatas yakni tidak ditemukannya hubungan antara diabetes dengan kejadian *BPH*, karena sebagian besar tidak menderita *DM* (66%). Penelitian Alanazi *et al.*<sup>35</sup>, Sari *et al.*<sup>49</sup>, dan Sumasta *et al.*<sup>52</sup> tidak menjelaskan mengenai alasan dan mekanisme diabetes tidak berhubungan dengan kejadian

*BPH*. Sampai saat ini hubungan volume prostat, *PSA* dan sindrom metabolik belum memiliki batasan yang jelas sehingga belum terdapat konsensus yang mutlak, perlu dilakukan penelitian yang luas untuk hasil yang lebih *valid* yang menjadi dasar untuk menjelaskan mekanisme hubungan *SM* dan pembesaran prostat.<sup>52</sup>

### **Kesimpulan**

Berdasarkan *literature review* dan pembahasan diperoleh kesimpulan *diabetes mellitus* memiliki hubungan risiko tinggi terhadap kejadian *benign prostatic hyperplasia*, dari 41 jurnal internasional dan nasional yang di *review* terdapat 30 (73,17%) jurnal yang hasilnya menyimpulkan bahwa *diabetes mellitus* berhubungan dengan kejadian *benign prostatic hyperplasia*, hal ini didasari oleh mekanisme aktivitas saraf simpatis yang berlebihan, aterosklerosis, aktivitas *IGF*, perubahan metabolisme hormon seks, dan inflamasi.

**Daftar Pustaka**

1. Chasani S. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 6th ed. Setiati S, editor. Jakarta: Interna Publishing; 2016. 2137–2146 p.
2. Budaya TN, Daryanto B. A to Z BPH (Benign Prostatic Hyperplasia). 1st ed. Tim UB Press, editor. Malang: UB Press; 2019. 109–113 p.
3. Indina F, Lukitto P, Mardana I. Gambaran Pasien Hiperplasia Prostat Benigna Berdasarkan Gejala Saluran Kemih Bawah Dan Retensi Urin Di Bagian Bedah Urologi RS TNI AU Dr. M. Salamun Periode 2014-2016. *Med Kartika J Kedokt dan Kesehat.* 2020;1(1):1–10.
4. Adelia F, Monoarfa A, Wagiu A. Gambaran Benigna Prostat Hiperplasia di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Januari 2014 – Juli 2017. *J e-Clinic.* 2017;5(2):250–2.
5. Umam IAC, Irawiraman H, Sawitri E. Hubungan Usia dengan Kadar Prostate Specific Antigen pada Penderita Benign Prostatic Hyperplasia di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda Ilham. *J Sains dan Kesehat.* 2020;2(4):467–71.
6. Provinsi Kalimantan Tengah. Satu Data-Penyakit Terbanyak di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum dr. Doris Sylvanus, Provinsi Kalimantan Tengah. Palangka Raya; 2020.
7. Duarsa GWK. LUTS, PROSTATITIS, BPH dan KANKER PROSTAT. 1st ed. Wahyudi R, editor. Surabaya: Airlangga Publishing Press; 2020. 10–117 p.
8. Aulia E. Hubungan Benigna Prostat Hiperplasia Dengan Diabetes Mellitus Tipe-2 Di Rumah Sakit Umum dr.Zainoel Abidin Banda Aceh. Electronic Thesis and Dissertation of Syiah Kuala University. Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh; 2016.
9. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. 2018 Clinical Practice Guidelines Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes.* 2018;42(1):10–5.
10. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157(1):1–10.
11. Barua SK, Borah SJ, Rajeev TP. Current Understanding of Diabetes Mellitus Induced Lower Urinary Tract Dysfunction. *J Heal Res Rev (in Dev Countries).* 2019;6(2):50–6.
12. Sarma A V., Parsons JK, McVary K, Wei JT. Diabetes and Benign Prostatic Hyperplasia/Lower Urinary Tract Symptoms-What do We Know? *J Urol.* 2010;182(1):32–7.
13. Ruspanah A, Manuputty JT. Hubungan Usia, Obesitas Dan Riwayat Penyakit Diabetes Mellitus Dengan Kejadian Benign Prostate Hyperplasia (BPH) Derajat IV Di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon Periode 2012-2014. *Molucca Medica.* 2017;10(1):141–51.
14. Chhetri RK, Baral S, Thapa N. Metabolic Syndrome and Benign Prostatic Hyperplasia: A Nepalese Perspective. *J Lumbini Med Coll.* 2018;6(2):1–4.
15. Wu Y, Ding Y, Cao QF, Qian SB, Wang C, Duan HQ, et al. The Relationship between Glucose Homeostasis Status and Prostate Size in Aging Chinese Males with Benign Prostatic Hyperplasia. *World J Urol.* 2020;38(1):2923–31.
16. Qu X, Huang Z, Meng X, Zhang X, Dong L, Zhao X. Prostate Volume Correlates with Diabetes in Elderly Benign Prostatic Hyperplasia Patient. *Int Urol Nephrol [Internet].* 2014;46(1):499–504. Available from: 10.1007/s11255-013-0555-3
17. Elabbady A, Hashad MM, Kotb AF, Ghanem AE. Studying the Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Prostate-Related Parameters : Aprospective Single Institutional Study. *Prostate Int.* 2016;1(1):1–4.
18. Nandy CPR, Saha S. Association between Components of Metabolic Syndrome and Prostatic Enlargement: an Indian Perspective. *Med J Armed Forces India.* 2016;1(1):1–6.
19. Moudi E, Akbarzadeh-Pasha A. Comparative Analysis of Resected Prostate Weight in Diabetic and Non-Diabetic Benign Prostatic Hyperplasia Patients. *Casp J Intern*

- Med. 2017;8(2):99–103.
20. Chen Z, Miao L, Gao X, Wang G, Xu Y. Effect of Obesity and Hyperglycemia on Benign Prostatic Hyperplasia in Elderly Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):11289–94.
  21. Mubenga LE, Gruso D, Hermans MP, Bwenge E, Tombal B. Metabolic Syndrome Components and Prostatic Hyperplasia among Diabetic and Non-Diabetic Men in the Eastern DR Congo: a Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2019;13(1):776–80.
  22. Mubenga LE, Chimanuka D, Groote D, Bwenge E, Hermans MP, Tombal B. Comparison of Prostate Size and Anthropometric Parameters between Diabetic and Non-Diabetic Congolese Patients who Underwent Transurethral Prostate Resection in the Democratic Republic of Congo. *African J Urol.* 2019;25(2):1–7.
  23. Ozcan L, Besiroglu H, Dursun M, Polat EC, Otunctemur A, Ozbek E. Comparison of the Clinical Parameters of Benign Prostate Hyperplasia in Diabetic and Non Diabetic Patients. *Arch Ital di Urol e Androl.* 2017;89(1):26–30.
  24. Rył A, Rotter I, Słojewski M, Jędrzychowska A, Marcinowski Z, Grabowska M, et al. Can Metabolic Disorders in Aging Men Contribute to Prostatic Hyperplasia Eligible for Transurethral Resection of the Prostate (TURP)? *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(1):3327–42.
  25. Zhao M-J, Huang Q, Wang X-H, Ren X-Y, Jin Y-H, Zengon X-T. Comparing Clinical Parameters of Abnormal and Normal Fasting Blood Glucose in Benign Prostatic Hyperplasia Patients. *Aging Male.* 2019;1(1):1–8.
  26. Zhang X, Zeng X, Liu Y, Dong L, Zhao X, Qu X. Impact of Metabolic Syndrome on Benign Prostatic Hyperplasia in Elderly Chinese Men. *Urol Int.* 2014;93(1):214–9.
  27. Russo GI, Cimino S, Fragalà E, Privitera S, Vignera S La, Condorelli R, et al. Insulin Resistance is an Independent Predictor of Severe Lower Urinary Tract Symptoms and of Erectile Dysfunction: Results From a Cross-Sectional Study. *Int Soc Sex Med.* 2014;11(1):2074–82.
  28. Sreenivasulu K, Nandeesha H, Dorairajan LN, Rajappa M, Vinayagam V. Elevated insulin and reduced insulin like growth factor binding protein-3/prostate specific antigen ratio with increase in prostate size in Benign Prostatic Hyperplasia. *Clin Chim Acta.* 2017;1(1):1–25.
  29. Chiu YL, Kao S, Lin HC, Liu SP, Huang CY. Benign Prostatic Enlargement is Not Associated with Diabetes: a Population-Based Study. *Andrology.* 2015;3(1):933–6.
  30. DiBello JR, Ioannou C, Rees J, Challacombe B, Maskell J, Choudhury N, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and its Components among Men with and without Clinical Benign Prostatic Hyperplasia: a Large, Crosssectional, UK Epidemiological Study. *BJU Int.* 2016;117(1):801–8.
  31. Wallner LP, Hollingsworth JM, Dunn RL, Kim C, Herman WH, Sarma A V. Hyperglycemia, Hyperinsulinemia, Insulin Resistance, and The Risk of BPH/LUTS Severity and Progression Over Time in Community Dwelling Black Men: the Flint Men’s Health Study. *Urology.* 2013;82(4):881–6.
  32. Sarma A V., Sauver JL St., Hollingsworth JM, Jacobson DJ, McGree ME, Dunn RL, et al. Diabetes Treatment and Progression of Benign Prostatic Hyperplasia in Community Dwelling Black and White Men. *Urology.* 2013;79(1):102–8.
  33. Mandeep P, P.K. B, Nitin G, J BS, Rajeev TP, S.K. B. Comparison of Clinical Markers of Benign Prostatic Hyperplasia between Age Matched Diabetic and Non Diabetic Men. *Int J Adv Heal Sci.* 2016;3(1):41–7.
  34. Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, Nunzio C De, Vignozzi L, Corona G, et al. Benign Prostatic Enlargement can be Influenced by Metabolic Profile: Results of a Multicenter Prospective Study. *BMC Urol.* 2017;17(22):1–6.
  35. A AB, A AM, A OA, A MS, A AI, A AH, et al. Epidemiology of Senile Prostatic Enlargement among Elderly Men in Arar, Kingdom of Saudi Arabia. *Electron*

- Physician. 2017;9(9):5349–53.
36. Goh HJ, Kim SA, Nam JW, Choi BY, Moon HS. Community-Based Research on the Benign Prostatic Hyperplasia Prevalence Rate in Korean Rural Area. *Korean J Urol*. 2015;56(1):68–75.
  37. Sarkar S, Saha A, Dawn I. Association between Insulin Resistance and Benign Prostatic Hyperplasia. *Int J Hum Heal Sci*. 2021;5(2):240–5.
  38. Zhou B, Wang P, Xu W-J, Li Y-M, Tong D-L, Jiang J, et al. Correlations of Glucose Metabolism, Insulin Resistance and Inflammatory Factors with Symptom Score of Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(16):5077–81.
  39. Mubenga LE, Hermans MP, Chimanuka D, Muhindo L, Cikomola J, Bahizire E, et al. Anthropometric and Cardiometabolic Correlates of Prostate Volume among Diabetic and Non-Diabetic Subjects in South-Kivu. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2019;13(1):350–5.
  40. Nayak BS, Sinanan K, Sharma S, Shripat V, Sidat R, Siddiqui S, et al. Investigating the Link between Benign Prostatic Hypertrophy, BMI and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2017;1(1):1–4.
  41. Ferreira FT, Daltoe L, Succi G, Cunha F, Ferreira JM, Lorenzetti F, et al. Relation between Glycemic Levels and Low Tract Urinary Symptoms in Elderly. *Aging Male*. 2015;18(1):34–7.
  42. Pan JG, Liu M, Zhou X. Relationship between Lower Urinary Tract Symptoms and Metabolic Syndrome in a Chinese Male Population. *J Endocrinol Invest*. 2013;1(1):1–6.
  43. Shah RS, Tamang R. The Influencing Role of Diabetes Mellitus and Hypertension in the Establishment of Benign Prostatic Hyperplasia. *J Nobel Med Coll*. 2020;9(1):56–60.
  44. Siagian FGR, Rahman EY, Illiandri O. Hubungan Kadar Glukosa Darah Puasa dengan Volume Prostat pada Pasien Benign Prostatic Hyperplasia. *Homeostasis*. 2020;3(2):185–90.
  45. Ruspanah A, Manuputty JT. Hubungan Usia, Obesitas dan Riwayat Penyakit Diabetes Mellitus dengan Kejadian Benign Prostate Hyperplasia (BPH) Derajat IV di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon Periode 2012-2014. *Molucca Medica*. 2017;10(1):141–51.
  46. Samsuri B, Yuwono P, Nugroho IA. Faktor-Faktor Risiko yang Mempengaruhi Tingkat Kejadian Benign Prostate Hyperplasia (BPH) di RS PKU Muhammadiyah Sruweng. *Stikes Muhammadiyah Gombang*. 2018;1(1):1–21.
  47. Gotera W. Resistensi Insulin Meningkatkan Risiko Hiperplasia Prostat Melalui Peningkatan Insuline Like Growth Factor-1 pada Penderita Obesitas Abdominal. *Univ Udayana*. 2015;1(1):1–40.
  48. Prasetyo T, Ali Z, Birowo P, Rasyid N. Korelasi antara Glukosa Darah Puasa, Disfungsi Ereksi, dan Gejala Saluran Kemih Bagian Bawah pada Pasien Benign Prostatic Hyperplasia. *eJournal Kedokt Indones*. 2016;4(3):183–6.
  49. Sari YA, Duarsa GWK, Mahadewa TGB. Faktor Risiko yang Mempengaruhi Pembesaran Volume Prostat pada Pasien BPH yang dilakukan Reseksi Prostat Transuretra. *Medicina (B Aires)*. 2019;50(2):330–4.
  50. Syahwal M, Dewi I. Faktor Risiko Kejadian Benigna Prostat Hiperplasia (BPH) Di Poli Klinik Urologi Rumah Sakit Bhayangkara Kendari. *Ter J*. 2016;2(2):23–31.
  51. Duarsa GWDP, Sutawinata AA, Damayanti TA. Hubungan antara lower urinary tract symptoms (LUTS) dengan usia, diabetes melitus, dan hipertensi di Desa Menanga, Karangasem, Bali. *Medicina (B Aires)*. 2019;50(1):189–92.
  52. Sumasta YW, Danarto H. Korelasi antara komponen - komponen sindrom metabolik, prostate specific antigen, dan volume prostat pada penderita BPH. *Indones J Urol*. 2016;23(2):135–9.
  53. Misnadin IW, Adu AA, Hinga IAT. Risk Factors Associated with Prostate Hyperplasia at Prof. Dr. W.Z. Johannes Hospital. *Indones J Med*. 2016;1(1):50–7.
  54. Lokarjana L, Denengsih E, Priatna, Pratesya LA. Comparison of Prostate Volume in

- Patient Diagnosed with BPH with and without Type 2 DM Assessed with Transabdominal Ultrasonography. *Adv Heal Sci Res.* 2021;37(1):121–3.
- 55. Wiradana AGAAA, Duarsa GWK, Oka AAG, Golden N, Santosa KB, Yudiana W. Correlation Between Testosterone Level, Serum Prostate-Specific Antigen Level, and DM with Grade Inflammation of the Prostate. *Indones J Biomed Sci.* 2019;13(1):42–7.