



**PENGARUH DIABETES MELLITUS TIPE 2 TERHADAP
FUNGSI GINJAL PADA PASIEN *BENIGN PROSTATIC
HYPERPLASIA***

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

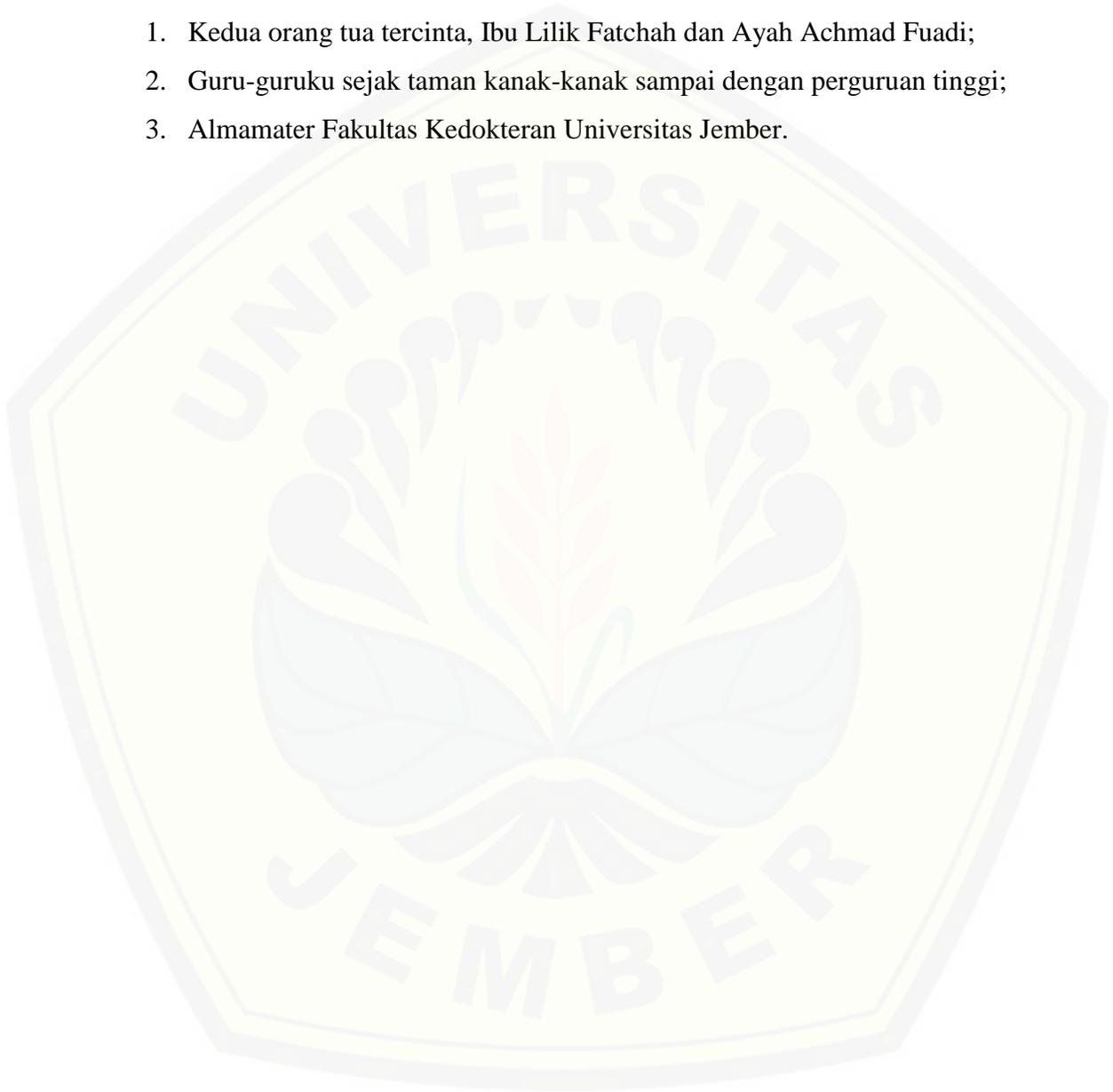
**Achmad Dana Firmanjaya
NIM 152010101126**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2018**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Kedua orang tua tercinta, Ibu Lilik Fatchah dan Ayah Achmad Fuadi;
2. Guru-guruku sejak taman kanak-kanak sampai dengan perguruan tinggi;
3. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.



MOTO

“Boleh jadi kamu membenci sesuatu, padahal ia amat baik bagimu, dan boleh jadi (pula) kamu menyukai sesuatu, padahal ia amat buruk bagimu; Allah mengetahui, sedang kamu tidak mengetahui”

(Terjemahan Surat Al- Baqarah ayat 216)*)

“Sesungguhnya Allah tidak merubah keadaan sesuatu kaum sehingga mereka merubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri”

(Terjemahan surat Ar Ra'd ayat 11)**)

“Niscaya Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat”

(Terjemahan Surat Al Mujadilah ayat 11)***)

*) **) ***) Departemen Agama Republik Indonesia. 2011. *Al Qur'an dan Terjemahannya*. Bandung : CV Diponegoro

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Achmad Dana Firmanjaya

NIM : 152010101126

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul ” Pengaruh Diabetes Mellitus Tipe 2 terhadap Fungsi Ginjal pada Pasien *Benign Prostatic Hyperplasia*” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 22 Januari 2019

Yang menyatakan,

Achmad Dana Firmanjaya

NIM 152010101126

SKRIPSI

**PENGARUH DIABETES MELLITUS TIPE 2 TERHADAP FUNGSI GINJAL
PADA PASIEN *BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA***

Oleh

Achmad Dana Firmanjaya

NIM 152010101126

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : dr. Pulong Wijang Pralampita, Ph. D

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Nindya Shinta Rumastika, M. Ked., Sp.T.H.T-KL

PENGESAHAN

Skripsi berjudul "Pengaruh Diabetes Mellitus Tipe 2 terhadap Fungsi Ginjal pada Pasien *Benign Prostatic Hyperplasia*" karya Achmad Dana Firmanjaya telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Selasa, 22 Januari 2019

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Tim Penguji:

Penguji I,

dr. Ali Santosa, Sp. PD
NIP 19590904 198701 1 001

Penguji III,

dr. Pulong Wijang Pralampita, Ph. D
NIP 760018009

Penguji II,

dr. Adelia Handoko, M. Si
NIP 198901072014042001

Penguji IV,

dr. Nindya Shinta R, M. Ked., Sp.T.H.T-KL
NIP 197808312005012001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Kedokteran,

dr. Supangat, M. Kes., Ph. D., Sp. BA
NIP 197304241999031002

RINGKASAN

Pengaruh Diabetes Mellitus Tipe 2 terhadap Fungsi Ginjal pada Pasien *Benign Prostatic Hyperplasia*; Achmad Dana Firmanjaya, 152010101126; 2018; 92 Halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Benign prostatic hyperplasia (BPH) merupakan kelainan histologis khas berupa proliferasi sel stroma dan sel epitel prostat yang menyebabkan pembesaran prostat. Pembesaran prostat yang terjadi dapat menghambat aliran urin dan terjadi refluks vesika ureter sehingga menyebabkan penurunan fungsi ginjal. Diabetes mellitus dapat memperburuk perjalanan klinis BPH sehingga mempercepat progresifitas penurunan fungsi ginjal. Diabetes mellitus tipe 2 berperan dalam memperbesar volume prostat dan meningkatkan tonus otot polos prostat sehingga memperburuk obstruksi. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui adanya pengaruh diabetes mellitus tipe 2 terhadap fungsi ginjal pada pasien BPH.

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain penelitian *cross sectional*. Penelitian dilakukan di RS Bina Sehat Jember dan RS Paru Jember. Populasi penelitian ini adalah adalah pasien pasien BPH dengan atau tanpa diabetes mellitus tipe 2 yang berobat di RS Bina Sehat Jember dan RS Paru Jember dalam periode 3 tahun yaitu pada bulan Juli 2015 sampai dengan bulan Desember 2018. Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan metode *purposive sampling* dengan jumlah sampel 44 pasien dibagi menjadi 22 sampel BPH non DM dan 22 sampel BPH DM. Data yang diperoleh akan didistribusikan dan diuji bivariat menggunakan uji *Chi Square*, *Mann Whitney*, dan *Spearman* dengan nilai signifikansi $p < 0,05$ dan interval kepercayaan 95%.

Hasil uji komparasi kreatinin serum dan volume prostat pada pasien BPH non DM dengan BPH DM menggunakan uji *Mann Whitney*, didapatkan masing-masing nilai $p = 0,018$ dan $p = 0,080$. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan kreatinin yang yang signifikan antara pasien BPH non DM dengan BPH DM. Sedangkan pada volume prostat, tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada pasien BPH non DM dengan BPH DM. Hasil uji komparasi derajat IPSS pada pasien BPH non DM dengan BPH DM menggunakan uji *Chi Square*, didapatkan nilai $p = 0,000$. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan derajat IPSS yang yang signifikan antara pasien BPH non DM dengan BPH DM

Hasil uji korelasi menggunakan uji *Spearman* antara usia dan volume prostat pada pasien BPH non DM dan BPH DM didapatkan masing-masing nilai $p = 0,522$ $r = 0,144$ dan $p = 0,077$ $r = - 0,384$. Uji korelasi antara volume prostat dan kreatinin serum pada pasien BPH non DM dan BPH DM didapatkan masing-masing nilai $p = 0,012$ $r = 0,528$ dan $p = 0,771$ $r = 0,066$. Uji korelasi antara volume prostat dan derajat IPSS pada pasien BPH non DM dan BPH DM didapatkan masing-masing nilai $p = 0,415$ $r = - 0,183$ dan $p = 0,483$ $r = 0,158$. Uji korelasi antara kreatinin

serum dan derajat IPSS pada pasien BPH non DM dan BPH DM didapatkan masing-masing nilai $p = 0,495$ $r = - 0,154$ dan $p = 0,026$ $r = 0,474$. Berdasarkan hasil uji korelasi tersebut, dapat disimpulkan bahwa hubungan yang signifikan hanya terdapat pada hubungan antara volume prostat dengan kreatinin serum pada pasien BPH non DM dan hubungan antara kreatinin serum dengan derajat IPSS pada pasien BPH DM.



SUMMARY

Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Kidney Function in *Benign Prostatic Hyperplasia* Patients; Achmad Dana Firmanjaya, 152010101126; 2018; 92 pages; Faculty of Medical, University of Jember

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a histological disorder with proliferation of prostate stromal cells and epithelial cells causes prostate enlargement. Prostate enlargement can inhibit urinary flow and ureteral vesical reflux which causes decrease in kidney function. Diabetes mellitus can aggravate the clinical BPH with increasing the progression of decreased kidney function. Type 2 diabetes mellitus increases prostate volume and increases prostate smooth muscle causes worsens obstruction. The purpose of this research is to determine the presence of type 2 diabetes mellitus on kidney function in BPH patients.

This research use observational analytic survey method with cross sectional design. This research was conducted at RS Bina Sehat Jember and RS Paru Jember. The population is BPH patients with or without type 2 diabetes mellitus treated at RS Bina Sehat Jember and RS Paru Jember for a period of 3 years, in July 2015 to December 2018. This research use purposive sampling method and total sample of 44 patients divided into 22 BPH non DM samples and 22 BPH DM samples. The data obtained will be distributed and tested bivariately using Chi Square, Mann Whitney, and Spearman tests with a significance value of $p < 0.05$ and 95% confidence intervals.

Comparative test results for serum creatinine and prostate volume in patients BPH non DM and BPH DM using the Mann Whitney test, obtained for each value of $p = 0.018$ and $p = 0.080$. Based on these results it can be concluded that there is a significant difference of serum creatinine between patients BPH non DM and BPH DM. Whereas in prostate volume, no significant difference was found in patients BPH non DM and BPH DM. Comparative test results of IPSS degrees in patients BPH non DM and BPH DM using the Chi Square test, obtained a value of $p = 0.000$. Based on these results it can be concluded that there is a significant difference in the degree of IPSS between patients BPH non DM and BPH DM.

The results of the correlation test using the Spearman test between age and prostate volume in patients BPH non DM and BPH DM obtained each value of $p = 0.522$ $r = 0.144$ and $p = 0.077$ $r = - 0.384$. Correlation test between prostate volume and serum creatinine in patients BPH non DM and BPH DM obtained each value $p = 0.012$ $r = 0.528$ and $p = 0.771$ $r = 0.066$. The correlation test between prostate volume and IPSS degree in patients BPH non DM and BPH DM obtained each value $p = 0.415$ $r = - 0.183$ and $p = 0.483$ $r = 0.158$. Correlation test between serum creatinine and IPSS degree in patients BPH non DM and BPH DM obtained each value $p = 0.495$ $r = - 0.154$ and $p = 0.026$ $r = 0.474$. Based on the results of the correlation test,

it can be concluded that a significant correlation is only found in the correlation between prostate volume and serum creatinine in patients BPH non DM and the correlation between serum creatinine and IPSS degree in patients BPH DM.



PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul ” Pengaruh Diabetes Mellitus Tipe 2 terhadap Fungsi Ginjal pada Pasien *Benign Prostatic Hyperplasia*”. Skripsi ini disusun guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Orang tua tercinta, Ibu Lilik Fatchah dan Ayah Achmad Fuadi yang tidak pernah lelah memberikan doa, dukungan, bimbingan, kasih sayang, serta segala pengorbanan selama ini;
2. dr. Supangat, M. Kes., Ph. D, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama menempuh pendidikan kedokteran di Universitas Jember;
3. dr. Pulong Wijang Pralampita, Ph. D selaku Dosen Pembimbing Utama dan dr. Nindya Shinta R, M. Ked., Sp.T.H.T-KL selaku Dosen Pembimbing Anggota telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatian dalam penulisan skripsi ini;
4. dr. Ali Santosa, Sp. PD selaku Dosen Penguji I dan dr. Adel Adelia Handoko, M. Si selaku Dosen Penguji II atas segala saran dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
5. dr. Septa Surya Wahyudi, Sp. BU atas bimbingan dan bantuan yang diberikan selama melakukan penelitian di RS Bina Sehat Jember dan RS Paru Jember;
6. Direktur dan jajaran staff RS Bina Sehat Jember dan RS Paru Jember yang telah memberikan izin dan membantu dalam proses penelitian;

7. Seluruh staff pengajar dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas bimbingan dan bantuannya selama menjadi mahasiswa;
8. Kedua saudaraku, Kakak Nur Livia Sari Yulma dan Adik Muhamad Gandi Fardiansah yang selalu memberikan doa, dukungan, dan kasih sayang;
9. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu terimakasih atas segala bantuan dan kerjasamanya.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 22 Januari 2019

Achma Dana Firmanjaya

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RINGKASAN/SUMMARY	vii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i>	5
2.1.1 Prostat	5
2.1.2 Definisi.....	6
2.1.3 Etiologi.....	7
2.1.4 Patofisiologi	8
2.1.5 Gejala Klinis	10
2.1.6 Diagnosis	10
2.1.7 Terapi	12
2.1.8 Komplikasi.....	14

2.2	Diabetes Mellitus Tipe 2	15
2.2.1	Definisi.....	15
2.2.2	Epidemiologi.....	15
2.2.3	Etiologi.....	16
2.2.4	Patofisiologi.....	16
2.2.5	Gejala klinis.....	17
2.2.6	Diagnosis.....	18
2.2.7	Terapi.....	20
2.2.8	Komplikasi.....	21
2.3	Ginjal	22
2.3.1	Anatomi.....	22
2.3.2	Fungsi Ginjal.....	23
2.3.3	Pemeriksaan Fungsi Ginjal.....	24
2.4	Hubungan DM Tipe 2 dengan BPH	26
2.5	Hubungan DM Tipe 2 dengan Fungsi Ginjal pada BPH	27
2.6	Kerangka Teori	29
2.7	Hipotesis	30
BAB 3.	METODE PENELITIAN	31
3.1	Jenis Penelitian	31
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	31
3.3	Populasi dan Sampel	31
3.3.1	Populasi.....	31
3.3.2	Sampel.....	31
3.3.3	Besar Sampel.....	32
3.3.4	Teknik Pengambilan Sampel.....	33
3.4	Variabel Penelitian	33
3.5	Definisi Operasional	33
3.6	Rancangan Penelitian	35
3.7	Instrumen Penelitian	36

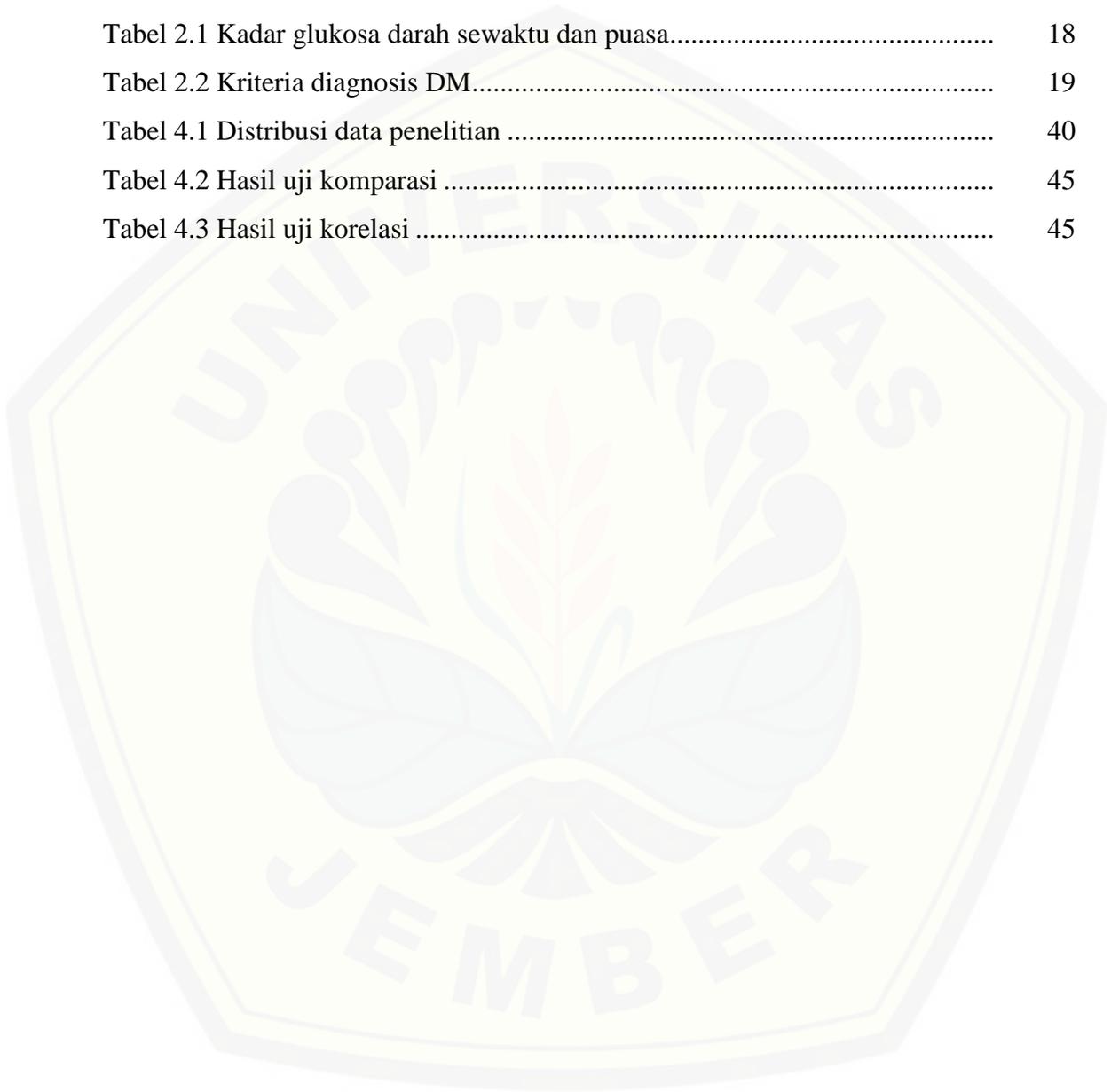
3.8	Prosedur Penelitian	36
3.8.1	Uji Kelayakan	36
3.8.2	Perizinan	36
3.8.3	<i>Informed Consent</i>	36
3.8.4	Pengambilan Data	36
3.8.5	Alur Penelitian	37
3.9	Analisis Data	38
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN	39
4.1	Hasil	39
4.1.1	Karakteristik sampel penelitian	39
4.1.2	Analisis Univariat	40
4.1.3	Analisis Bivariat	44
4.2	Pembahasan	46
BAB 5.	KESIMPULAN DAN SARAN	55
5.1	Kesimpulan	55
5.2	Saran	55
	DAFTAR PUSTAKA	57
	LAMPIRAN	62

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Bagan pengaruh hiperplasia prostat pada saluran kemih	9
Gambar 2.2 Algoritma tatalaksana pasien BPH.....	14
Gambar 2.3 Diagnostik diabetes mellitus	19
Gambar 2.4 Algoritma pengelolaan DM tanpa dekompensasi metabolik	21
Gambar 2.5 Kerangka teori	29
Gambar 3.1 Rancangan penelitian	35
Gambar 4.1 Diagram karakteristik pengambilan subjek penelitian	39
Gambar 4.2 Distribusi sampel berdasarkan usia	41
Gambar 4.3 Distribusi sampel berdasarkan derajat IPSS.....	42
Gambar 4.5 Distribusi sampel berdasarkan kreatinin serum	43
Gambar 4.6 Distribusi sampel berdasarkan volume prostat	44
Gambar 4.7 Pengaruh DM terhadap BPH.....	49
Gambar 4.8 Patofisiologi DM Tipe 2 terhadap BPH	51

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa.....	18
Tabel 2.2 Kriteria diagnosis DM.....	19
Tabel 4.1 Distribusi data penelitian	40
Tabel 4.2 Hasil uji komparasi	45
Tabel 4.3 Hasil uji korelasi	45



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 3.1 Lembar penjelasan kepada calon sampel.....	62
Lampiran 3.2 Lembar persetujuan menjadi responden	64
Lampiran 3.3 Berita acara responden.....	65
Lampiran 3.4 Kuisisioner IPSS (<i>International Prostate Symptom Score</i>)	66
Lampiran 3.5 Persetujuan komisi etik FK Universitas Jember.....	68
Lampiran 3.6 Persetujuan penelitian Rumah Sakit Bina Sehat Jember	70
Lampiran 3.7 Persetujuan penelitian Rumah Sakit Paru Jember	71
Lampiran 4.1 Hasil tabel observasi	72
Lampiran 4.2 Hasil pengolahan data dengan SPSS	74
Lampiran 4.3 Dokumentasi penelitian	79

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Benign prostatic hyperplasia (BPH) merupakan kelainan histologis khas berupa proliferasi sel stroma dan sel epitel prostat (Atmakusuma, 2014). Ukuran prostat pada BPH akan semakin besar dan menimbulkan obstruksi atau hambatan aliran urin yang bermanifestasi sebagai gejala saluran kemih bagian bawah / *lower urinary tract symptom* (LUTS) (IAUI, 2015). Obstruksi tersebut dapat mengakibatkan refluks vesika ureter yang pada perjalanan klinisnya dapat menyebabkan hidroureter, hidronefrosis, serta penurunan fungsi ginjal yang pada akhirnya mencapai tahap gagal ginjal (Purnomo, 2016). Sekitar 50% penderita BPH terjadi pada pria diatas usia 60 tahun dan hampir 80% akan terjadi pada pria berusia 80 tahun (Chilumula *et al.*, 2018). Beberapa faktor lain yang menyebabkan pembesaran ukuran prostat seperti pengaruh hormon, pola diet, trauma, inflamasi, obesitas, dan aktivitas fisik (IAUI, 2015). Penderita BPH yang umumnya berusia diatas 60 tahun memiliki banyak faktor resiko penyakit penyerta salah satunya diabetes mellitus. Hampir 50% pasien diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia berusia lebih dari 65 tahun (Kurniawan, 2010). Fungsi ambilan glukosa pada usia lanjut semakin menurun dan mengakibatkan gangguan toleransi glukosa sehingga terjadi keterlambatan pembentukan molekul adenosintrifosfat (ATP) yang mengakibatkan menurunnya aktivitas dalam sel, jaringan, dan akhirnya organ (Atmakusuma, 2014).

Diabetes mellitus tipe 2 (DM tipe 2) diduga mampu memperburuk perjalanan klinis BPH sehingga mempercepat progresifitas penurunan fungsi ginjal. Diabetes mellitus tipe 2 diduga berperan dalam memperbesar volume prostat dan meningkatkan tonus otot polos prostat sehingga memperburuk obstruksi yang diakibatkan BPH. Hal itu terjadi karena patofisiologi DM tipe 2 yang berupa resistensi insulin (Stamatiou *et al.*, 2009). Resistensi insulin tersebut menimbulkan kompensasi berupa peningkatan sekresi insulin yang mengakibatkan peningkatan

kadar insulin dalam darah (hiperinsulinemia) (Lim, 2016). Kenaikan kadar insulin tersebut dapat mengaktivasi sinyal androgen yang terdapat pada prostat sehingga meningkatkan sintesis hormon androgen dan konversi testosteron menjadi dihidrotestosteron (DHT) (Jiang *et al.*, 2011). Dihidrotestosteron berikatan dengan reseptor androgen (RA) dan menstimulasi pembentukan *growth factor* yang mengakibatkan sel kelenjar prostat berproliferasi (Roehborn, 2008). Reseptor dari *insulin-like growth factor* (IGF) yang berada pada permukaan prostat mampu berikatan dengan insulin dikarenakan kemiripan strukturnya dengan insulin sehingga menginduksi proliferasi sel prostat (Breyer dan Sarma, 2014). Hiperinsulinemia juga bisa menurunkan *sex hormone binding globulin* (SHBG) sehingga memperbanyak hormon seks yang masuk ke prostat dan menurunkan *IGF-binding protein 1* (IGF-BP1) yang memicu pertumbuhan ukuran prostat. Penurunan SHBG juga meningkatkan perbandingan estrogen-testosteron sehingga meningkatkan sensitivitas sel kelenjar prostat terhadap hormon androgen, meningkatkan androgen reseptor, dan menurunkan apoptosis. (Purnomo, 2016). Kadar insulin yang tinggi juga terkait dengan peningkatan aktivitas saraf simpatik. Peningkatan aktivitas saraf ini dapat meningkatkan tonus otot polos prostat dan obstruksi saluran kandung kemih (Breyer dan Sarma, 2014).

Penelitian tentang pengaruh diabetes terhadap derajat keparahan LUTS pada pasien BPH sudah pernah diteliti di Jember yaitu di RS Paru Jember dan Bina Sehat Jember. Hasil dari penelitian tersebut menyebutkan bahwa terdapat perbedaan derajat keparahan LUTS antara pasien BPH dengan riwayat diabetes dengan pasien BPH tanpa riwayat diabetes (Putra, 2017). Peneliti tertarik ingin mengembangkan penelitian tersebut dan menganalisa adakah pengaruh diabetes mellitus tipe 2 terhadap fungsi ginjal pada pasien BPH.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini berdasarkan pada latar belakang diatas yaitu adakah pengaruh diabetes mellitus terhadap fungsi ginjal pada pasien *benign prostatic hyperplasia*?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini terdiri dari tujuan umum dan tujuan khusus berdasarkan pada rumusan masalah diatas yaitu

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui adanya pengaruh diabetes mellitus tipe 2 terhadap fungsi ginjal pada pasien BPH.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini yaitu:

1. Untuk mengetahui pengaruh diabetes mellitus tipe 2 terhadap peningkatan kreatinin serum.
2. Untuk mengetahui pengaruh diabetes mellitus tipe 2 terhadap pertumbuhan volume prostat.
3. Untuk mengetahui pengaruh diabetes mellitus tipe 2 terhadap keluhan sistem kemih bagian bawah pada pasien BPH dengan menggunakan *international prostatic symptom score (IPSS)*.
4. Untuk mengetahui hubungan antara usia, volume prostat, kreatinin serum, dan derajat keparahan IPSS pada pasien BPH.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Peneliti dapat mengetahui adanya pengaruh penyakit diabetes mellitus tipe 2 terhadap fungsi ginjal pada pasien BPH.
2. Instansi pendidikan dapat memperoleh tambahan pengetahuan dan referensi sebagai bahan acuan untuk penelitian selanjutnya.

3. Masyarakat dapat menjadikan penelitian ini sebagai informasi mengenai diabetes mellitus tipe 2 dapat memperburuk perjalanan penyakit BPH.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Benign Prostatic Hyperplasia*

2.1.1 Prostat

Prostat merupakan organ genitalia pria yang terletak di bawah kandung kemih, di depan rektum, dan mengelilingi uretra posterior. Prostat berbentuk seperti buah kemiri, pada pria dewasa prostat normal bervolume 15-20 cc dan berat sekitar 20 gram. Prostat terbagi menjadi 5 zona yaitu zona lateral, zona sentral, zona transisional, zona preprostatik sfingter, dan zona anterior. Zona yang paling besar adalah zona perifer yang merupakan 70% jaringan kelenjar sedangkan zona sentral merupakan 25% jaringan kelenjar dan zona transisional hanya 5% jaringan kelenjar (Purnomo, 2016). Pembesaran prostat jinak paling sering terjadi pada zona transisional, sedangkan pertumbuhan kanker ganas prostat paling sering terjadi pada zona perifer (Mescher, 2011).

Cairan yang dihasilkan oleh prostat merupakan salah satu komponen dari cairan ejakulat, konsentrasinya sekitar 25% dari keseluruhan cairan ejakulat dan berfungsi untuk menetralkan sekresi vagina yang asam. Cairan ini mengalir melalui duktus sekretorius menuju uretra posterior kemudian dikeluarkan bersama cairan semen lainnya saat ejakulasi (Purnomo, 2016). Prostat juga menghasilkan enzim pembekuan dan *prostate specific antigen* (PSA) yang berguna membantu pergerakan sperma. Enzim pembekuan berguna agar sperma tidak ikut keluar dari saluran reproduksi wanita ketika penis dikeluarkan dan PSA nantinya akan menguraikan bekuan tersebut sehingga sperma bergerak bebas didalam saluran reproduksi wanita (Sherwood, 2012).

Prostat terdiri dari sekumpulan 30 hingga 50 kelenjar tubuloalveolar bercabang yang duktusnya berakhir ke dalam uretra pars prostatika. Kelenjar tubuloalveolar tersebut tersusun atas epitel silindris bertingkat atau epitel kuboid dan dikelilingi oleh stroma fibromuskular. Prostat terbagi dalam lobus yang tidak berbatas

tegas pada orang dewasa yang dikelilingi oleh simpai fibroelastis. Struktur dan fungsi prostat bergantung pada kadar testosteroe (Mescher, 2011).

Kelenjar limfe regional prostat berasal dari iliaka internal, vesikal, sakral dan iliaka eksternal. Prostat dipersyaraf oleh pleksus prostatikus. Pleksus prostatikus menerima masukan serabut simpatik dari nervus hipogastrikus (T10-L2) dan parasimpatik dari korda spinalis (S2-S4). Stimulasi simpatik mengakibatkan keluarnya cairan prostat ke dalam uretra posterior sedangkan stimulasi parasimpatik mengakibatkan peningkatan sekresi kelenjar pada epitel prostat (McAninch dan Lue, 2008).

2.1.2 Definisi

Benign prostatic hyperplasia (BPH) adalah kelainan histologis khas ditandai dengan proliferasi sel epitel dan sel stroma prostat yang menyebabkan akumulasi sel sehingga prostat membesar (IAUI, 2015). Pembesaran prostat dimulai dari zona transisi. Hiperplasia prostat dapat menyebabkan disfungsi otot detrussor dan trabekula kandung kemih serta terjadinya kegagalan hambatan terhadap kontraksi kandung kemih, sehingga menyebabkan gangguan miksi (Atmakusuma, 2014).

2.1.3 Epidemiologi

Benign prostatic hyperplasia sering terjadi pada pria berusia lanjut di seluruh dunia, lebih dari 50% pria berusia di atas 50 tahun bermanifestasi sebagai BPH (Cakir *et al.*, 2018). Kejadian ini terus meningkat hingga 90% pada pria berusia di atas 80 tahun. Angka kejadian BPH di Indonesia secara pasti belum pernah diteliti. Prevalensi BPH di RSCM Jakarta hingga tahun 2013 menunjukkan 3804 kasus dengan rerata usia pasien BPH 66,61 tahun (IAUI, 2015).

Angka kematian BPH di negara berkembang pada tahun 1988 antara 0,5-1,5/100.000, sedangkan di Amerika atau negara maju lebih jarang. Prevalensi diagnosis histologis BPH meningkat dari 8% pada pria berusia 31-40 tahun menjadi

40-50% pada pria berusia 50-60 tahun, dan lebih dari 80% pada pria di atas usia 80 tahun (Atmakusuma, 2014).

2.1.4 Etiologi

Terdapat beberapa teori yang dikemukakan berkaitan dengan penyebab timbulnya hiperplasia prostat. Beberapa teori yang lazim digunakan antara lain teori dihidrotestosteron (DHT), ketidakseimbangan estrogen-testosteron, interaksi sel stroma-epitel, penurunan apoptosis, teori sel stem, dan teori faktor inflamasi dan sindrom metabolik.

Teori yang paling sering digunakan untuk menjelaskan penyebab hiperplasia prostat adalah teori DHT. Dihidrotestosteron merupakan metabolit androgen yang berperan dalam pertumbuhan sel kelenjar prostat dan berasal dari konversi testosteron. Konversi tersebut dibantu oleh enzim 5α -reduktase dengan bantuan koenzim NADPH. Testosteron dan dihidrotestosteron berikatan dengan reseptor androgen (RA) di dalam prostat membentuk ikatan testosteron-RA atau DHT-RA pada inti sel prostat kemudian terjadi sintesis protein *growth factor* yang merangsang pertumbuhan sel prostat. Dihidrotestosteron merupakan androgen yang lebih poten ketimbang testosteron karena memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap RA dan juga kompleks DHT-RA lebih stabil dibandingkan kompleks testosteron-RA (Campbell dan Walsh, 2012). Aktivitas enzim 5α reduktase dan jumlah reseptor androgen lebih banyak pada penderita BPH sehingga mengakibatkan sel prostat pada penderita BPH akan lebih peka terhadap DHT (Purnomo, 2016).

Teori lain penyebab hiperplasia prostat yaitu ketidakseimbangan antara hormon estrogen dengan testosteron. Pertambahan usia mengakibatkan peningkatan kadar estrogen serum terhadap kadar testosteron terhadap pria. Hal itu juga yang diduga terjadi pada pria dengan penyakit BPH (Campbell dan Walsh, 2012). Peran estrogen menimbulkan proliferasi sel kelenjar prostat dengan meningkatkan sensitifitas sel prostat terhadap rangsangan androgen, meningkatkan jumlah reseptor androgen, dan menurunkan aktivitas apoptosis sel prostat (Purnomo, 2016).

Teori hiperplasia prostat selanjutnya adalah teori sel stroma. Teori sel stroma menyebutkan bahwa terjadi abnormalitas proliferasi sel stroma. Sel stroma prostat mengontrol diferensiasi dan pertumbuhan sel epitel prostat melalui mediator *growth factor*. Sel stroma mensintesis suatu *growth factor* setelah mendapatkan rangsangan dari DHT dan estrogen sehingga menyebabkan terjadinya proliferasi sel epitel maupun sel stroma (Campbell dan Walsh, 2012).

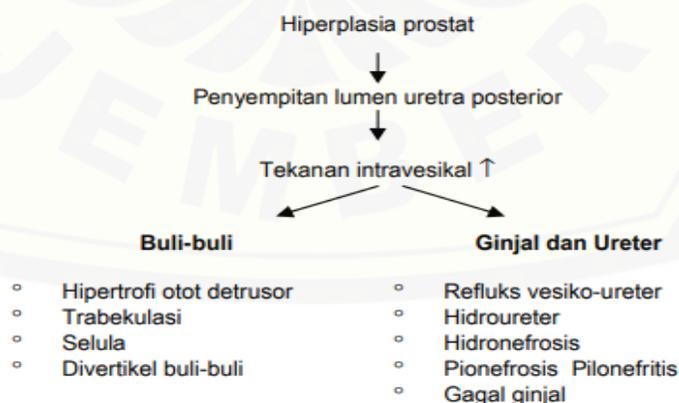
Teori penurunan aktivitas apoptosis merupakan teori yang cukup umum digunakan untuk menjelaskan penyebab perbesaran prostat. Laju apoptosis sel dengan proliferasi sel yang seharusnya berjalan seimbang pada orang normal, diduga terjadi penurunan aktivitas kematian sel yang menyebabkan peningkatan jumlah sel prostat dan penambahan massa prostat (Atmakusuma, 2014). Teori sel stem menyebutkan bahwa terjadinya proliferasi prostat pada BPH diperkirakan akibat dari keabnormalan aktivitas sel stem yang menyebabkan produksi berlebih sel stroma dan sel epitel (Purnomo, 2016).

Teori terbaru yang ditemukan adalah teori faktor inflamasi dan sindrom metabolic. Hiperplasia prostat juga diduga termasuk suatu *immune inflammatory disease*. Teori ini telah dibuktikan dengan studi beberapa otopsi klinis yang menggambarkan hubungan yang signifikan antara inflamasi dengan berat dan progresivitas hiperplasia prostat. Inflamasi dimulai dengan rangsangan yang menciptakan suatu lingkungan proinflamasi didalam kelenjar prostat. Sindrom metabolik yang terdiri dari diabetes mellitus tipe 2, hipertensi, obesitas dan *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-C) rendah juga merupakan faktor risiko hiperplasia prostat (Atmakusuma, 2014).

2.1.5 Patofisiologi

Terdapat 2 macam komponen yang menyebabkan obstruksi saluran kemih akibat BPH yaitu komponen statis dan komponen dinamis. Komponen statis berupa pembesaran kelenjar prostat akibat pertumbuhan sel stroma dan sel epitel prostat.

Komponen dinamis berupa peningkatan tonus otot polos prostat (Alawamlh *et al.*, 2018). Ukuran prostat yang semakin besar menyebabkan lumen uretra prostatika menyempit hingga menghambat aliran urin. Keadaan ini menyebabkan penumpukkan urin pada kandung kemih (retensi urin). Kandung kemih yang semakin terisi penuh oleh urin mengakibatkan tekanan intravesikal menjadi tinggi. Kandung kemih harus berkontraksi lebih kuat dari biasanya untuk mengosongkan urin. Kontraksi kuat yang terus menerus tersebut menyebabkan perubahan anatomi kandung kemih berupa hipertrofi otot detrusor, trabekulasi, terbentuknya sekula, dan divertikel kandung kemih sehingga muncul sebagai gejala pada saluran kemih sebelah bawah atau *lower urinary tract symptom* (LUTS). Tekanan intravesikal yang tinggi naik hingga ke kedua muara ureter kemudian menimbulkan refluks urin dari kandung kemih ke ureter atau disebut refluks vesika ureter. Keadaan ini jika berlangsung terus menerus dapat mengakibatkan hidroureter, hidronefrosis, dan gagal ginjal (Purnomo, 2016). Kandung kemih pada akhirnya akan bertambah lemah dan tidak mampu lagi berkontraksi sehingga urin tidak dapat dikeluarkan secara sempurna. Pengeluaran urin yang tidak sempurna akan menimbulkan peningkatan residu urin dan retensi urin (Atmaksuma, 2014). Peningkatan tonus otot polos prostat terjadi karena perbandingan komponen antara sel stroma terhadap sel epitel meningkat menjadi 4:1 (Purnomo, 2016). Patofisiologi BPH dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Bagan pengaruh hiperplasia prostat pada saluran kemih (Purnomo, 2016)

2.1.6 Gejala Klinis

Gejala yang ditimbulkan BPH dapat berupa keluhan pada saluran kemih bagian bawah / LUTS. Gejala LUTS terdiri atas 2 gejala yaitu gejala obstruksi dan gejala iritasi. Gejala obstruksi (*voiding symptom*) disebabkan oleh prostat yang besar mendesak uretra pars prostatika. Gejala obstruksi antara lain berupa pasien mengejan lebih kuat untuk mengawali miksi dan permulaan miksi yang lama (hesitansi), pancaran miksi lemah, rasa tidak puas setelah miksi, miksi sering berhenti kemudian memancar lagi (intermitensi), dan urin menetes setelah miksi. Gejala iritasi (*storage symptom*) disebabkan oleh disfungsi atau hipersensitifitas otot detrusor. Gejalanya meliputi rasa sangat ingin kencing (urgensi), peningkatan frekuensi berkemih, miksi lebih dari satu kali di malam hari (nokturia), dan rasa nyeri saat miksi (disuri) (De Jong dan Sjamsuhidajat, 2010) (Purnomo, 2016).

2.1.7 Diagnosis

Terdapat banyak pemeriksaan untuk mendiagnosis BPH. Tidak dianjurkan untuk menegakkan diagnosis BPH dengan hanya menggunakan satu pemeriksaan saja. Diagnosis BPH meliputi pemeriksaan fisik dan pemeriksaan pununjang yang terdiri atas pemeriksaan laboratorium, urodinamik, maupun ultrasonografi (IAUI, 2015). Hal utama yang perlu diketahui sebelum mendiagnosis BPH adalah riwayat penyakit seperti mulai dan lamanya gejala timbul, riwayat seksual, kebugaran karena intervensi pembedahan, berat gejala, perubahan kualitas hidup, pengobatan, dan riwayat pengobatan sebelumnya (IAUI, 2015).

Pemeriksaan fisik terdiri dari colok dubur (*digital rectal examination*) merupakan pemeriksaan awal yang umumnya digunakan dan penilaian gejala LUTS menurut kuisioner *International prostatic symptom score* (IPSS). Pada pemeriksaan colok dubur hal yang perlu diperhatikan adalah tonus sfingter ani, mukosa rektum, dan keadaan prostat seperti adanya nodul, krepitasi, konsistensi prostat, simetri antar lobus, dan batas prostat (Atmaskusuma, 2009). Colok dubur pada BPH menunjukkan konsistensi kenyal, simetris antara lobus kanan kiri dan tanpa nodul, sedangkan pada

karsinoma prostat menunjukkan konsistensi keras, terdapat nodul, dan tidak simetri antara kedua lobus prostat (Purnomo, 2016).

Penilaian tingkat keparahan LUTS dapat menggunakan kuisioner IPSS yang terdiri atas tujuh pertanyaan berkaitan dengan keluhan kencing dan satu pertanyaan berkaitan dengan kualitas hidup. Pertanyaan dalam IPSS merupakan gabungan pertanyaan dari 2 komponen gejala LUTS yaitu 4 pertanyaan yang berkaitan dengan komponen statis LUTS mencakup hesitansi, intermitensi, pancaran miksi lemah serta miksi tidak puas dan 3 pertanyaan yang berkaitan dengan komponen dinamis LUTS mencakup frekuensi, urgensi, dan nokturia. Setiap pertanyaan yang berhubungan dengan keluhan kencing diberi nilai dari 0 - 5. Dari total skor IPSS gejala LUTS dapat dikelompokkan dalam 3 derajat yaitu (1) gejala ringan: skor 0 - 7, (2) gejala sedang: skor 8 - 19, dan (3) gejala berat: skor 20 - 35. Pertanyaan yang berhubungan dengan kualitas hidup pasien diberi nilai dari 0 - 6 (Purnomo, 2016).

Beberapa pemeriksaan penunjang yang biasanya digunakan sebagai berikut:

a. Ultrasonografi

Pemeriksaan ultrasonografi (USG) merupakan pemeriksaan penunjang yang paling sering digunakan disamping colok dubur. Pemeriksaan USG yang dapat dilakukan berupa *transrectal ultrasound* (TRUS) dan *transabdominal ultrasound* (TAUS). *Transabdominal ultrasound* mampu mendapatkan informasi mengenai perkiraan volume prostat, panjang protrusi prostat ke kandung kemih / *intravesical prostatic protrusion* (IPP), menghitung residu urin, mengetahui kelainan lain pada kandung kemih (massa, batu, bekuan darah), dan hidronefrosis ataupun kerusakan ginjal akibat obstruksi BPH yang lama (Purnomo, 2016). Pada pemeriksaan USG dapat ditentukan besar volume prostat dengan klasifikasi menjadi 3 kelas, yaitu 20-30 cc derajat ringan, 30-40 derajat sedang, dan diatas 40 derajat berat.

b. Pemeriksaan *prostat specific antigen* (PSA)

Prostat specific antigen adalah antigen spesifik yang dihasilkan oleh sel kapsul prostat dan kelenjar periuretral. Peningkatan kadar PSA menunjukkan

pembesaran kelenjar prostat atau prostatitis dan juga dapat menentukan perkiraan ukuran maupun berat prostat. Secara umum kadar PSA sebesar 4 - 10 ng/ml menunjukkan pembesaran ringan, kadar 10 - 20 ng/ml menunjukkan pembesaran sedang, dan 20 - 35 ng/ml menunjukkan pembesaran berat (Atmakusuma, 2014).

c. Pemeriksaan urodinamik

Pemeriksaan ini untuk mengukur volume dan tekanan urin di dalam kandung kemih serta mengevaluasi aliran pancaran urin. Pemeriksaan ini berguna mendiagnosis gangguan sfingter intrinsik dan menentukan tipe inkontinensia (Atmakusuma, 2014).

d. Uroflowmetri

Uroflowmetri dapat mengetahui lama proses miksi, pancaran maksimum, rerata pancaran, laju pancaran maksimum (Q_{max}), waktu yang dibutuhkan untuk mencapai pancaran maksimum, dan volume urin yang keluar (Purnomo, 2016).

2.1.8 Terapi

Terapi BPH terdiri dari terapi medik, operasi, dan terapi invasif minimal. Algoritma tatalaksana BPH dapat dilihat pada Gambar 2.2. Terapi medik BPH terdiri dari berbagai macam antara lain obat penghambat α adrenergik, obat penghambat 5- α reduktase, fitoterapi, dan pengobatan kombinasi. Obat penghambat α adrenergik memiliki cara kerja menurunkan tonus prostat dan mengurangi obstruksi saluran keluar kandung kemih dengan menghambat efek pelepasan noradrenalin endogen pada otot polos sel prostat. Beberapa jenis obat penghambat α adrenergik di Indonesia yaitu alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, dan terazosin. Efek samping berupa *dizziness* dan hipotensi ortostatik. Terapi kombinasi doxazosin dan terazosin atau alfuzosin dan tamsulosin dilakukan untuk meminimalisasi efek samping (Atmakusuma, 2014).

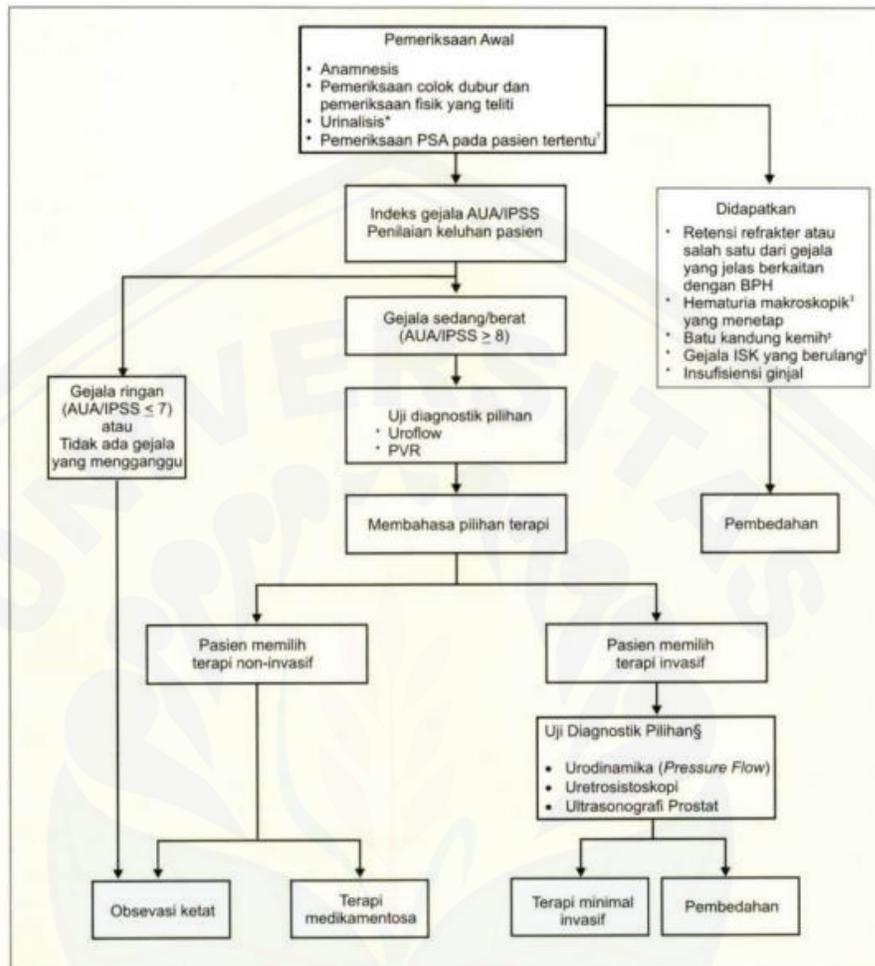
Obat inhibitor 5- α reduktase dapat menurunkan sintesis protein dan replikasi sel prostat dengan cara menghambat konversi DHT yang dikatalisis oleh enzim 5- α reduktase (Purnomo, 2016). Terdapat 2 jenis penghambat 5- α reduktase yaitu

dutasteride dengan dosis 1 kali 0,5 mg/hari dan finasteride dengan dosis 1 kali 5mg/hari. (Atmakusuma, 2014).

Hasil studi menunjukkan bahwa terapi kombinasi menggunakan kombinasi antara obat penghambat α adrenrgik dan penghambat 5- α reduktase lebih superior dibandingkan monoterapi dalam mencegah progresivitas BPH berdasarkan kriteria IPSS. Terapi kombinasi tidak direkomendasikan untuk terapi jangka pendek (< 1 tahun) (Atmakusuma, 2014).

Fitoterapi menggunakan ekstrak tumbuhan tertentu yang dapat memperbaiki gejala. Beberapa macam fitoterapi yaitu *Pygeum africanum*, *Serenoa repens*, *Hypoxis rooperi*, *Radix urtica*, dan masih banyak lainnya (IAUI, 2015).

Terapi pembedahan dilakukan jika penderita telah mendapatkan terapi medik namun tidak menunjukkan perbaikan serta mengalami retensi urin, ISK berulang, kencing darah, gagal ginjal, dan batu saluran kemih (Purnomo, 2016). Terapi pembedahan terdiri dari prostatektomi terbuka dan pembedahan endourologi. Prostatektomi terbuka sampai saat ini merupakan cara operasi yang paling efisien sebagai tatalaksana BPH, namun dengan morbiditas yang lebih besar karena sangat invasif. Pembedahan terbuka dilakukan pada pasien dengan volume prostat yang lebih dari 80 ml. Perbaikan gejala klinis sebanyak 85-100% (IAUI, 2015).



Gambar 2.2 Algoritma tatalaksana pasien BPH (Atmakusuma, 2014)

Pembedahan endourologi terdiri dari *transurethral resection of the prostate* (TURP), *transurethral incision of the prostate* (TUIP), elektrovaporisasi prostat, dan laser prostatektomi. Operasi TURP lebih sering dipilih karena tidak memerlukan insisi pada kulit abdomen, rawat inap lebih singkat, dan hasil yang sama dengan tindakan pembedahan terbuka.

2.1.9 Komplikasi

Beberapa komplikasi dari BPH sebagai berikut (De Jong dan Sjamsuhidajat, 2010): (a) *acute urine retention* (AUR) disebabkan kandung kemih tidak mampu

mengeluarkan urin secara sempurna, (b) ISK, (c) involusi kontraksi kandung kemih, (d) refluks kandung kemih, (e) hidroureter dan hidronefrosis sebagai akibat dari tekanan intravesika yang tinggi, (f) gagal ginjal, (g) hematuri disebabkan karena residu urin dalam kandung kemih mengendap membentuk batu, dan (h) hernia atau hemoroid disebabkan pasien BPH harus mengedan saat miksi.

2.2 Diabetes Mellitus Tipe 2

2.2.1 Definisi

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik dengan kelainan sekresi insulin, disfungsi insulin, ataupun keduanya sehingga bermanifestasi sebagai hiperglikemia (ADA, 2011). Diabetes mellitus diklasifikasikan menjadi 2 tipe yaitu diabetes mellitus 1 dan diabetes mellitus 2. diabetes mellitus tipe 1 (DM tipe 1) yaitu merupakan penyakit metabolisme dengan kelainan destruksi sel β pankreas sehingga terjadi defisiensi insulin absolut atau disebut *insulin dependent diabetes mellitus* (IDDM). Diabetes mellitus tipe 2 (DM tipe 2) adalah penyakit metabolisme dengan resistansi insulin sehingga memicu defisiensi insulin relatif atau disebut *non insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM) (Price dan Wilson, 2013). Diabetes mellitus tipe 2 banyak terjadi pada orang dengan obesitas, usia tua, dan aktivitas fisik yang kurang. Pasien dengan DM tipe 2 pada umumnya tidak menunjukkan gejala / asimtomatik meskipun telah berjalan beberapa tahun dan pasien DM tipe 2 tidak rentan terhadap ketoasidosis serta sering tidak memerlukan insulin (BOP, 2010).

2.2.2 Epidemiologi

Penelitian tentang epidemiologi DM telah banyak dilakukan dan menunjukkan peningkatan angka insidensi maupun prevalensi DM tipe 2 di berbagai negara. *World Health Organization* (WHO) memprediksi bahwa jumlah penderita diabetes akan mengalami peningkatan cukup besar pada beberapa tahun kedepan. Jumlah penderita DM di Amerika terdapat 29,1 juta orang atau hampir 9,3% dari populasi Amerika yang telah terdiagnosis diabetes dan ada 8,1 juta atau sekitar 2,6 %

dari orang Amerika yang tidak terdiagnosis diabetes menurut National Diabetes Statistics Report tahun 2014. Hal yang cukup mengejutkan bahwa pada interval tahun 2008/2009 diperkirakan satu dari sepuluh penyebab kematian orang dewasa di Kanada adalah diabetes (Sayyid dan Fleshner, 2016).

Indonesia diprediksi akan mengalami peningkatan jumlah penderita DM dari 8,4 juta orang pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta orang atau hampir 6% dari total populasi Indonesia pada tahun 2030. *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi akan terjadi peningkatan jumlah penderita DM dari 7 juta jiwa pada tahun 2009 menjadi 12 juta di tahun 2030 mendatang (PERKENI, 2015)

2.2.3 Etiologi

Diabetes mellitus disebabkan oleh adanya defisiensi insulin. Defisiensi insulin yang terjadi dapat secara relatif maupun absolut. Defisiensi insulin absolut terjadi pada diabetes mellitus tipe 1 sedangkan defisiensi insulin relatif terjadi pada diabetes mellitus tipe 2. Defisiensi insulin tersebut dapat terjadi karena beberapa mekanisme antara lain defek sel β pankreas, penurunan jumlah reseptor glukosa pada kelenjar pankreas, dan rusaknya reseptor insulin yang terdapat pada jaringan perifer (Fatimah, 2015).

Defisiensi insulin menyebabkan terjadinya hiperglikemia pada diabetes mellitus. Pada diabetes mellitus tipe 1, hiperglikemia disebabkan oleh rusaknya sel β pankreas. Pada diabetes mellitus tipe 2, hiperglikemia disebabkan karena penurunan jumlah reseptor glukosa pada kelenjar pankreas dan rusaknya reseptor insulin yang terdapat pada jaringan perifer (Isselbacher *et al.*, 2012).

2.2.4 Patofisiologi

Diabetes mellitus tipe 2 mengalami defisiensi insulin bersifat relatif karena kegagalan atau ketidak mampuan sel target insulin untuk merespon insulin secara normal / resistensi insulin. Resistensi insulin tersebut mengganggu metabolisme karbohidrat sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia.

Hiperglikemia merangsang sel β pankreas untuk meningkatkan pengeluaran insulin sehingga terjadilah peningkatan kadar insulin darah / hiperinsulinemia. Resistensi insulin dapat disebabkan abnormalitas jalur sinyal yang menghubungkan reseptor dengan berbagai efek seluler. Abnormalitas jalur sinyal tersebut dapat disebabkan efek racun dan penumpukkan lemak di jaringan otot rangka dan hati akibat berat badan berlebih. Jumlah reseptor insulin pada jaringan otot rangka, hati, dan jaringan adiposa orang obesitas lebih sedikit dari orang berat badan ideal. Itulah yang mendasari fakta bahwa resistensi insulin banyak terjadi pada orang obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan. (Guyton dan Hall, 2016).

Defisiensi insulin yang terjadi pada DM tipe 2 bisa berubah menjadi absolut apabila terjadi kerusakan atau kelelahan sel β pankreas dalam memproduksi insulin untuk mengatasi hiperglikemia sehingga penderita memerlukan tambahan insulin eksogen. (Fatimah, 2015). Hal itu dibuktikan pada orang yang obesitas dengan resistensi insulin yang nyata, ternyata mereka masih mempunyai toleransi glukosa normal. Hal ini dikarenakan kemungkinan orang tersebut tidak mempunyai defek atau lesi sel β pancreas (Isselbacher *et al.*, 2012).

2.2.5 Gejala klinis

Gejala klinis pada diabetes melitus terdiri dari 2 macam gejala yaitu gejala akut dan gejala kronik. Gejala akut terdiri dari *poliphagi* (banyak makan), *polidipsi* (banyak minum), *poliuri* (sering kencing di malam hari), nafsu makan bertambah tetapi berat badan turun, dan mudah lelah. Gejala kronik terdiri dari kesemutan, kulit terasa panas atau tertusuk jarum, kebas di kulit, kram, letih, mudah mengantuk, pandangan kabur, gigi goyah dan lepas, dan penurunan kemampuan seksual (Fatimah, 2015). Glukosuria pada penderita DM menyebabkan peningkatan pengeluaran urin, timbul rasa haus, kehilangan kalori sehingga pasien sering lapar, dan berat badan turun. Pasien juga akan mengeluh lelah dan mengantuk (Price dan Wilson, 2013).

2.2.6 Diagnosis

Diagnosis DM sering kali sulit dilakukan, terdapat konsensus tersendiri guna mengurangi atau mengatasi kelemahan diagnosis tersebut. Penetapan diagnosis DM dibutuhkan pemeriksaan glukosa dengan bahan darah plasma vena. Sedangkan untuk penggunaan bahan *whole blood*, vena, ataupun kapiler dapat digunakan dengan memperhatikan angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai WHO. Pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer dapat digunakan untuk pemantauan hasil pengobatan (PERKENI, 2015). Pengukuran glukosa darah terdiri dari bermacam-macam jenis seperti glukosa darah sewaktu (GDS), glukosa darah puasa (GDP), dan glukosa darah plasma 2 jam. Kadar GDS dan GDP dapat dilihat pada Tabel 2.1 (PERKENI, 2015). Ketiga pemeriksaan glukosa darah tersebut dapat digunakan untuk mendiagnosis diabetes namun dengan criteria kadar dan keluhan yang berbeda-beda. Keluhan klasik DM yaitu polifagi, polidipsi, poliuri, nafsu makan meningkat, dan berat badan menurun. Diagnosis DM dapat ditegakkan melalui tiga kriteria dilihat pada Tabel 2.2 dan Gambar 2.3

Tabel 2.1 Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa

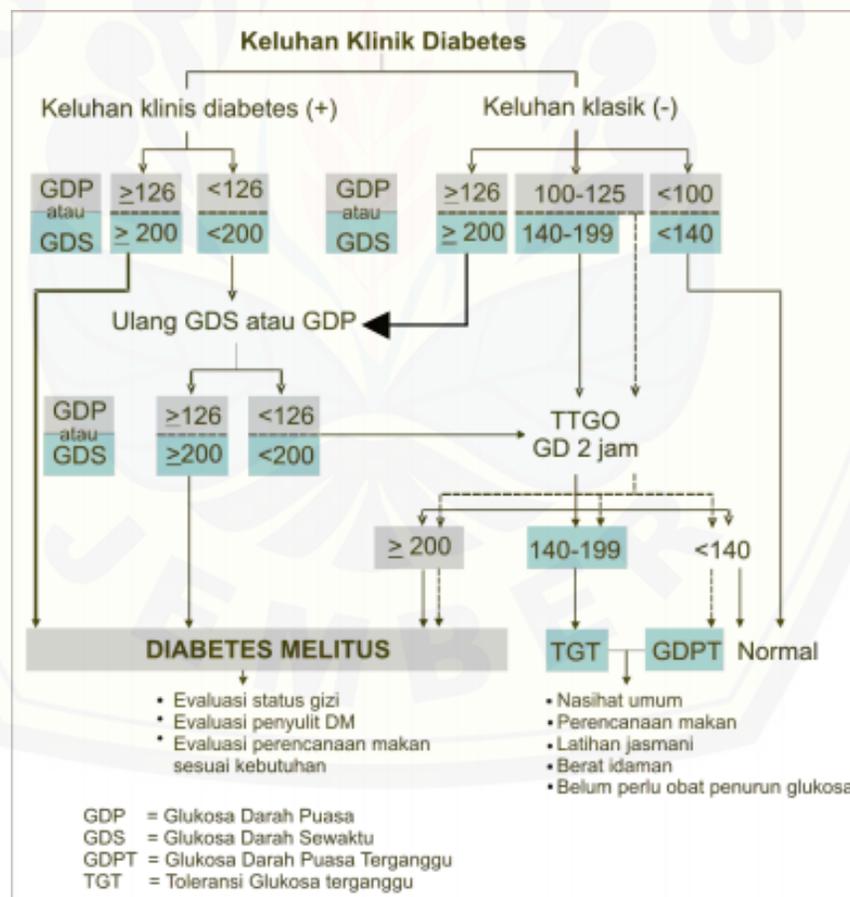
		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dL)	Plasma vena	<100	100 -199	≥200
	Darah kapiler	< 90	90-199	≥200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dL)	Plasma vena	<100	100-125	≥126
	Darah kapiler	< 90	90-99	≥100

(Sumber: PERKENI, 2015)

Tabel 2.2 Kriteria diagnosis DM

<p>1. Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir Atau</p>
<p>2. Gejala klasik DM + Kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) Puasa diartikan pasien tak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam Atau</p>
<p>3. Kadar gula plasma 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) TTGO yang dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 g glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air.</p>

(Sumber: PERKENI, 2015)



Gambar 2.3 Diagnostik diabetes mellitus (PERKENI, 2015)

2.2.7 Terapi

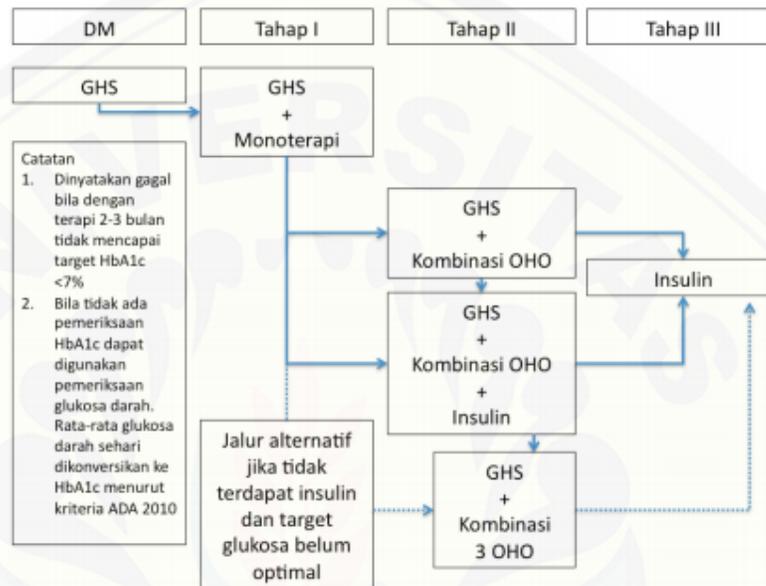
Beberapa macam tatalaksana yang dapat diterapkan yaitu edukasi, terapi nutrisi medis (TNM), latihan jasmani, dan terapi farmakologis. Edukasi meliputi cek kadar glukosa darah secara mandiri, mengetahui tanda dan gejala hipoglikemia serta mengetahui cara mengatasinya. Terapi nutrisi medis berarti penderita harus memperhatikan jadwal makan, jenis, dan jumlah makanan, terutama pada mereka yang menggunakan obat penurun glukosa darah atau insulin eksogen. Latihan jasmani terdiri atas aktivitas rutin sehari-hari penderita harus tetap dijalankan. Aktivitas rutin seperti berjalan kaki, menggunakan tangga, menyiram bunga, dan lain-lain. Latihan jasmani yang disarankan berupa latihan yang bersifat aerobik. Latihan jasmani dapat memperbaiki kendali glukosa darah karena dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitifitas insulin (PERKENI, 2015).

Terapi farmakologis tidak dapat berjalan sendiri, selama mendapatkan terapi farmakologis penderita diabetes mellitus tetap diiringi dengan pengaturan pola makan dan latihan jasmani. Terapi farmakologis yang diberikan terdiri dari 2 jenis yaitu obat oral hipoglikemik dan suntikan insulin eksogen (PERKENI, 2015).

Obat hipoglikemik oral diberikan guna mengontrol kadar glukosa darah. Obat hipoglikemik oral dibagi menjadi beberapa golongan yaitu OHO yang berguna memicu sekresi insulin (sulfonylurea dan glinid), meningkatkan sensitivitas terhadap insulin (glitazon), menghambat glukoneogenesis (metformin), menghambat glukosidase alfa (acarbose), menghambat dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV), dan menghambat *sodium-glucose cotransporter 2* (SGLT2) (PERKENI, 2015).

Obat hipoglikemi berupa suntikan terdiri dari insulin dan agonis GLP - 1. Insulin ini serupa dengan insulin fisiologis dan dibuat dengan teknik rekombinan DNA. Insulin dibedakan menjadi insulin masa kerja pendek, masa kerja sedang, dan masa kerja panjang. Insulin masa kerja pendek mencapai kerja maksimal dalam waktu beberapa menit hingga 6 jam. Contoh analog insulin masa kerja pendek adalah lispro dan regular (*crystalline zinc*). Insulin masa kerja sedang mencapai kerja maksimal antara 5 - 8 jam. Insulin masa kerja panjang mencapai kadar puncaknya

dalam waktu 14 - 20 jam. Salah satu contoh analog insulin masa kerja panjang adalah glargine (Price dan Wilson, 2013). Agonis GLP-1 bekerja sebagai stimulator sekresi insulin yang tidak menimbulkan hipoglikemia maupun kenaikan berat badan (PERKENI, 2015).



Gambar 2.4 Algoritma pengelolaan DM tanpa dekompensasi metabolik (PERKENI, 2015)

2.2.8 Komplikasi

Komplikasi DM tipe 2 yang paling sering terjadi adalah hiperglikemia hiperosmolar koma non ketotik (HHNK) yaitu peningkatan glukosa darah berat dengan kadar melebihi 600 mg/dl tanpa ketosis, yang dapat menyebabkan hiperosmolalitas, diuresis osmotik, dan dehidrasi berat. Pasien bisa tidak sadarkan diri bahkan meninggal. Mortalitas diabetes mellitus jika mencapai stadium HHNK sangatlah tinggi yaitu 50% (Pierce, 2013).

Komplikasi diabetes mellitus tersering berikutnya adalah hipoglikemi, komplikasi ini akibat terapi insulin. Gejala dapat berupa berkeringat, gemetar, sakit kepala, palpitasi, tingkah laku yang aneh, bahkan sampai koma. Apabila keadaan hipoglikemi sering terjadi, dapat menyebabkan kerusakan otak sehingga juga bisa

menimbulkan kematian (Price dan Wilson, 2013). Komplikasi jangka panjang diabetes mencakup mikroangiopati dan makroangiopati. Mikroangiopati berupa retinopati diabetik, glomerulus ginjal (nefropati diabetik), dan saraf-saraf perifer (neuropati diabetik). Makroangiopati menyebabkan penyumbatan vaskuler sehingga menimbulkan penyakit arteri koronaria, stroke, penyakit pembuluh darah perifer, serta meningkatnya faktor resiko infeksi (Price dan Wilson, 2013).

2.3 Ginjal

2.3.1 Anatomi

Ginjal merupakan organ saluran kemih yang terletak di bagian atas rongga retroperitoneal. Ginjal memiliki bentuk yang menyerupai kacang dengan ukuran panjang sekitar 12-13 cm, lebar 6 cm, tebal 2,5 cm, dan berat sekitar 150 gram. Hilus ginjal terdapat pada sisi cekung ginjal. Hilus ginjal adalah titik pertemuan antara pembuluh darah, sistem limfatik, sistem saraf, dan ureter menuju maupun meninggalkan ginjal (Purnomo, 2016). (Price dan Wilson, 2013).

Ginjal terdiri dari 2 bagian yaitu korteks ginjal dan medula ginjal. Pada bagian korteks ginjal terdapat berjuta nefron yaitu unit fungsional terkecil ginjal. Nefron terdiri dari glomerulus, tubulus kontortus proksimal, tubulus kontortus distal, dan duktus kolegentes. Bagian tubulus ginjal meluas hingga ke bagian medulla ginjal. (Eroschenko, 2016). Tubulus ginjal akan bermuara pada duktus koligentes dan berkumpul menjadi kaliks minor. Kumpulan kaliks minor akan menjadi kaliks mayor yang nantinya akan bermuara pada pelvis ginjal. Kaliks minor, kaliks major, dan pelvis ginjal disebut sistem pelvikalises. Mukosa sistem pelvikalises tersusun dari epitel transisional dan terdiri dari otot polos pada dindingnya yang mampu berkontraksi untuk mengalirkan urin sampai ke ureter (Mescher, 2011).

Ginjal memiliki lapisan pembungkus yang disebut lapisan fasia. Lapisan fasia ginjal terdiri dari 3 lapisan. Lapisan paling dalam yang langsung bersentuhan dengan permukaan ginjal berupa kapsula fibrosa atau jaringan fibrous tipis serta mengkilat.

Kapsula fibrosa dikelilingi oleh jaringan lemak perirenal pada sisi luar nya. Di bagian atas ginjal terdapat kelenjar anak ginjal atau glandula adrenal. Kelenjar adrenal, ginjal, dan jaringan lemak perirenal semuanya dibungkus menjadi satu oleh fascia gerota. Fascia gerota dapat menghambat perluasan perdarahan dari parenkim ginjal, mencegah bocornya urin pada saat terjadi trauma ginjal, dan menghambat penyebaran infeksi atau metastasis tumor ginjal ke organ sekitar. Fascia gerota diselimuti oleh jaringan lemak retroperitoneal disebut jaringan lemak pararenal (Ellis, 2005). Vaskularisasi arteri ginjal berasal dari arteri renalis sedangkan vena dialirkan melalui vena renalis yang bermuara ke dalam vena kava inferior (Purnomo, 2016).

2.3.2 Fungsi Ginjal

Ginjal merupakan salah satu organ vital karena memiliki banyak fungsi penting dalam menjalankan homeostasis tubuh manusia. Terdapat banyak fungsi ginjal yang telah diketahui berperan penting dalam tubuh. Beberapa fungsi ginjal antara lain membersihkan tubuh dari produk sisa hasil pencernaan dan metabolisme seperti urea, keratin, asam urat, bilirubin, dan metabolit berbagai hormon. Ginjal juga memiliki fungsi detoksifikasi sebagian besar toksin dan zat asing yang diproduksi oleh tubuh atau pencernaan (Guyton dan Hall, 2016). Fungsi ginjal lainnya yaitu mengontrol volume dan komposisi cairan tubuh. (Guyton dan Hall, 2016). Ginjal juga berfungsi dalam produksi eritrosit dengan mensekresikan eritropoietin yang merangsang pembentukan eritrosit. Ginjal juga menghasilkan bentuk aktif dari vitamin D yaitu kalsitriol. Ginjal berperan dalam glukoneogenesis dengan menyintesis glukosa dari asam amino dan prekursor lainnya selama masa puasa yang panjang. Ginjal juga berfungsi untuk mengatur tekanan arteri. Ginjal menjaga keseimbangan asam basa dengan mengatur eksresi asam dan mengatur penyimpanan dapar cairan tubuh (Guyton dan Hall, 2016).

2.3.3 Pemeriksaan Fungsi Ginjal

Fungsi ginjal secara keseluruhan dijalankan oleh unit kerja terkecil ginjal berupa nefron. Hal ini berarti bahwa penurunan fungsi ginjal secara umum disebabkan oleh abnormalitas nefron tersebut. Fungsi ginjal perlu diperiksa secara berkala untuk mengetahui kondisi kerja ginjal. Pemeriksaan fungsi ginjal terdiri dari pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk mengenali gangguan fungsi ginjal sejak dini sehingga mampu melakukan tatalaksana lebih dini sebelum terjadinya progresivitas menjadi gagal ginjal (Verdiansah, 2018).

Pemeriksaan ginjal terdapat beberapa macam cara seperti pemeriksaan kadar kreatinin, *blood urea nitrogen* (BUN), kadar asam urat, cystatin C, inulin, pemeriksaan β_2 microglobulin, mikroalbuminuria, dipstick protein, bahkan pemeriksaan zat berlabel radiosotop. Pemeriksaan fungsi ginjal yang paling akurat menggunakan pemeriksaan zat inulin dikarenakan inulin dalam ginjal terfiltrasi secara sempurna atau 100%. Kekeurangan dari pemeriksaan inulin adalah harganya yang tidak terjangkau. Oleh karena itu saat ini pemeriksaan fungsi ginjal yang sering digunakan di banyak rumah sakit maupun fasilitas kesehatan lain yaitu pemeriksaan kreatinin dan *blood urea nitrogen* (BUN). Meskipun kreatinin dan BUN tidak dapat mencerminkan fungsi ginjal secara akurat 100%, namun keduanya sudah mampu menilai fungsi ginjal secara cukup baik dan dengan harga yang sangat terjangkau. Kreatinin adalah hasil pemecahan dari kreatin fosfat otot yang diproduksi secara konstan tergantung massa otot sehingga kadar kreatinin pada pria relatif lebih tinggi daripada perempuan. Kreatinin diproduksi dalam jumlah yang tetap dan diekskresikan melalui urin, dengan nilai normal kreatinin <1.5 mg/dl (Suryawan *et al.*, 2016). Kreatinin merupakan penanda filtrasi ginjal yang cukup baik karena kreatinin hanya difiltrasi oleh glomerulus, sedikit direabsorpsi, dan sedikit disekresikan oleh tubulus proksimal. Kreatinin dapat diukur dari plasma, serum, atau urin (Gowda *et al.*, 2010). Nilai kreatinin normal pada metode *jaffe reaction* adalah pria 0,7 - 1,4 mg/dl dan wanita 0,6 - 1,2 mg/dl. Kadar kreatinin serum yang melebihi batas normal menandakan adanya gangguan fungsi ginjal (Setyaningsih, 2013).

Penilaian fungsi ginjal menggunakan pengukuran klirens kreatinin dengan menggunakan perhitungan yang telah menjadi standar untuk menentukan *glomerular filtration rate* (GFR). Pengukuran ini tidak memiliki keakuratan 100% atau sempurna karena sebagian kecil kreatinin masih direabsorpsi dan disekresikan oleh tubulus ginjal. Nilai normal klirens kreatinin untuk pria sebesar 97 – 137 mL/menit/1,73 m² dan untuk perempuan sebesar 88 – 128 mL/menit per 1,73 m². Penurunan filtrasi glomerulus menyebabkan klirens kreatinin menurun yang ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin serum (Setyaningsih *et al.*, 2013).

Perhitungan klirens kreatinin tergantung pada kadar kreatinin serum dan kadar kreatinin urin yang diekskresikan dalam 24 jam. Pengukuran klirens kreatinin termasuk sulit dilakukan secara berkala karena harus menampung urin 24 jam. Terdapat perhitungan rumus lain untuk menentukan GFR hanya berdasarkan kadar kreatinin serum, usia, berat badan, dan jenis kelamin tanpa membutuhkan kadar kreatinin urin dan volume urin 24 jam, yaitu menggunakan persamaan Cockcroft and Gault (Post *et al.*, 2010).

$$\text{GFR} = \frac{(140 - \text{usia}) \times \text{BB} \times 0.85 \text{ (pada perempuan)}}{72 \times \text{Scr}}$$

Keterangan:

GFR = *glomerular filtration rate* (ml/min)

BB = berat badan (kg)

Scr = kreatinin serum (mg/dl)

Pemeriksaan BUN biasanya selalu dilakukan bersamaan dengan pemeriksaan kreatinin serum. Fungsi ginjal yang turun akan meningkatkan kadar urea serum dikarenakan ekskresi urea dalam urin menurun. Klirens ureum adalah indikator yang kurang baik, hal ini disebabkan sebagian besar dipengaruhi diet, katabolisme jaringan, dan obat steroid (Smeltzer dan Bare, 2002). Ureum merupakan produk akhir pemecahan protein dan asam amino yang diproduksi oleh hati dan diedarkan melalui cairan intraseluler maupun ekstraseluler ke dalam darah kemudian difiltrasi oleh

glomerulus ginjal. Penetapan kadar ureum serum menunjukkan keseimbangan produksi dan ekskresi. Dalam serum konsentrasi *blood urea nitrogen* (BUN) normal sebesar 8 - 25 mg/dl (Setyaningsih *et al.*, 2013).

2.4 Hubungan Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan BPH

Pembesaran volume prostat pada BPH diduga berkaitan dengan patofisiologi dari DM tipe 2 yang berupa resistensi insulin (Stamatiou *et al.*, 2009). Kompensasi yang ditimbulkan akibat resistensi insulin berupa peningkatan sekresi insulin sehingga terjadi peningkatan kadar insulin dalam darah (hiperinsulinemia) dan glukosa plasma puasa (Lim, 2016). Kadar insulin yang tinggi tersebut dapat mengaktifasi sinyal androgen yang terdapat pada prostat sehingga meningkatkan sintesis hormon androgen. Selain itu insulin juga dapat meningkatkan konversi testosteron menjadi dehidrotestosteron (DHT) dengan mempengaruhi kerja dari enzim 5- α reduktase (Jiang *et al.*, 2011). Testosteron dan DHT kemudian akan berikatan dengan reseptor androgen (RA). Ikatan tersebut akan masuk ke dalam sel prostat dan bergabung dengan DNA kemudian memicu proses transkripsi dan sintesis protein untuk membentuk suatu *growth factor* (Farrant dan Page, 2018). Sintesis *growth factor* terjadi di sel stroma dan menyebabkan terjadinya proliferasi sel stroma maupun sel epitel prostat (Roehborn, 2008).

Kelenjar prostat juga memiliki struktural reseptor *insulin growth factor* (IGF) pada permukaannya. *Insulin growth factor* tersebut merupakan suatu hormon yang memiliki struktur yang mirip dengan insulin dan memiliki fungsi sama dengan insulin yaitu menstimulasi proliferasi dan diferensiasi jaringan. *Insulin growth factor* harus berikatan dengan reseptor IGF spesifik yang berada di permukaan sel target agar dapat memberikan efek proliferasi pada sel target (Kemp, 2011). *Insulin growth factor* ini berikatan dengan *IGF-binding protein* (IGF-BP) dalam sirkulasi, sehingga dapat mencegah proliferasi sel dan hipoglikemi. Kemiripan struktur IGF dengan insulin mengakibatkan IGF juga bisa berikatan dengan reseptor insulin dan memberikan efek hipoglikemi. Insulin juga bisa berikatan dengan reseptor IGF dan

memberikan efek proliferasi sel pada sel target. Insulin berlebih yang disebabkan oleh hiperinsulinemia akan berikatan dengan reseptor IGF pada permukaan prostat dan mengaktifasi reseptor untuk menginduksi proliferasi sel prostat (Breyer dan Sarma, 2014).

Hiperinsulinemia juga dapat menurunkan IGF-BP sehingga tidak terjadi pengikatan antara IGF dengan IGF-BP. Hal itu mengakibatkan gagalnya pencegahan proliferasi sel dan membuat ukuran prostat semakin tumbuh besar. Hiperinsulinemia juga bisa menurunkan *sex hormone binding globulin* (SHBG) sehingga memperbanyak hormon seks yang masuk ke prostat. Penurunan SHBG ini juga meningkatkan perbandingan estrogen-testosteron, dimana hal ini memicu peningkatan sensitivitas sel kelenjar prostat terhadap hormon androgen, peningkatan androgen reseptor, dan penurunan apoptosis (Purnomo, 2016).

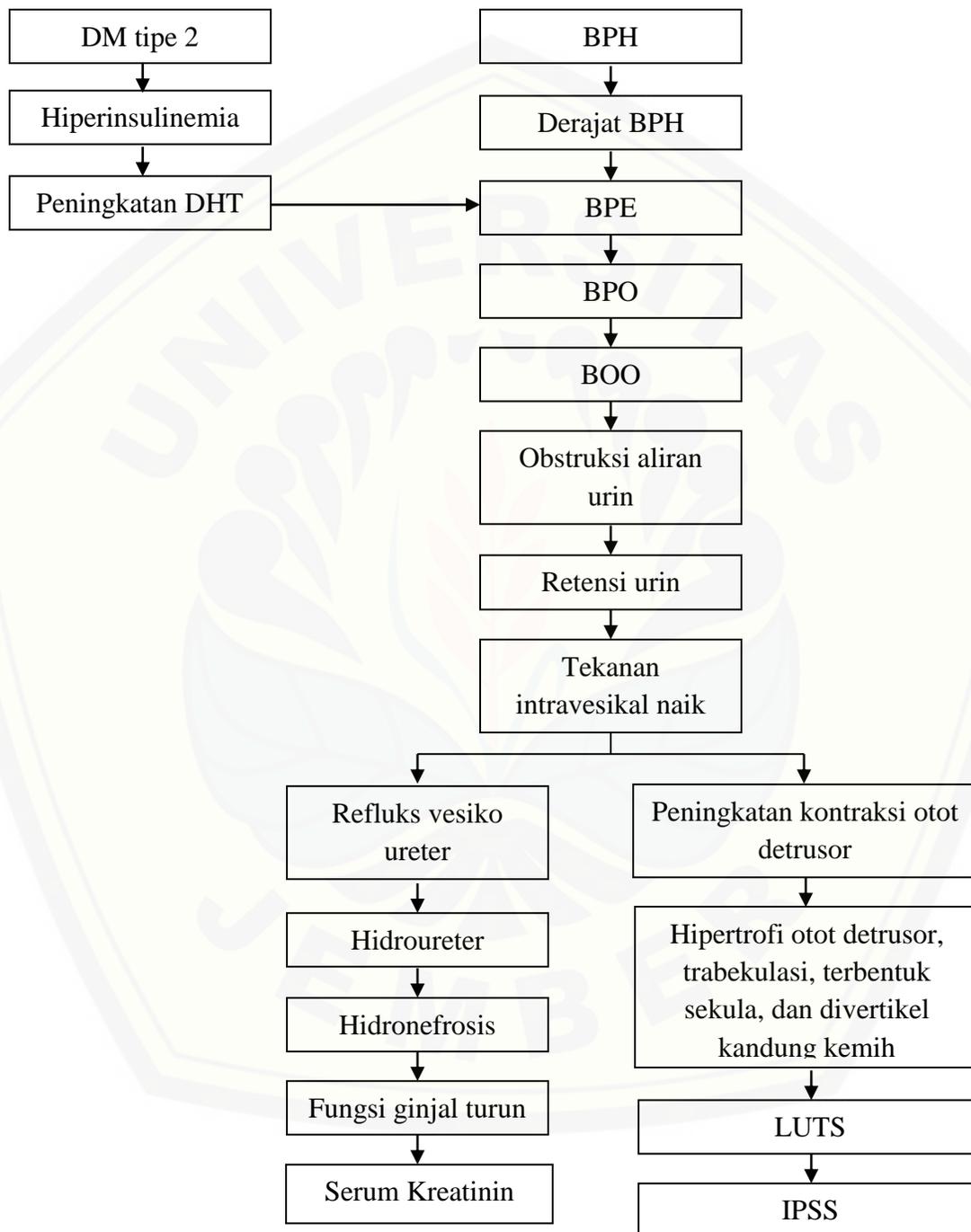
Kadar insulin yang tinggi juga terkait dengan peningkatan aktivitas saraf simpatik. Peningkatan aktivitas saraf ini dapat mengakibatkan peningkatan tonus otot polos prostat dan obstruksi saluran kandung kemih. Meningkatnya tekanan dalam saluran kemih dapat menyebabkan gejala obstruksi serta gejala iritatif (Breyer dan Sarma, 2014). Diabetes diduga cenderung lebih menimbulkan masalah berupa kelainan otot polos prostat ketimbang pembesaran volume prostat. Dugaan ini diperkuat dengan adanya bukti bahwa pasien BPH dengan riwayat DM tipe 2 lebih merespon baik terapi inhibitor α adrenoseptor sebagai penurun kontraksi otot polos prostat ketimbang pasien BPH tanpa DM tipe 2 (Michel *et al.*, 2000).

2.5 Hubungan Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Fungsi Ginjal pada BPH

Pasien BPH yang memiliki riwayat DM tipe 2 diduga lebih mudah mengalami gagal ginjal daripada pasien BPH tanpa DM tipe 2 (Stamatiaou, 2009). Diabetes mellitus tipe 2 dapat memperbesar volume prostat dan meningkatkan tonus otot prostat sehingga memperburuk perjalanan klinis BPH yang akhirnya dapat menurunkan fungsi ginjal pasien (Roehborn, 2008) (Michel *et al.*, 2000).

Awal dari perjalanan klinis BPH berupa *benign prostatic enlargement* (BPE) yaitu pembesaran massa prostat yang berasal dari pembesaran sel stroma dan sel epitel yang dimulai dari zona transisional prostat. Ukuran prostat yang semakin besar mendesak uretra pars prostatika dan mengakibatkan obstruksi pada saluran kemih atau *benign prostatic obstruction* (BPO). *Benign prostatic obstruction* yang berlangsung terus menerus dapat menimbulkan obstruksi pada leher kandung kemih, atau disebut *bladder outlet obstruction* (BOO) (Kocjancic, 2018). Obstruksi tersebut mengakibatkan urin susah mengalir dan menumpuk di kandung kemih atau disebut retensi urin. Kandung kemih berusaha mengeluarkan tumpukkan urin dengan berkontraksi lebih kuat dari biasanya. Kontraksi yang semakin kuat dari otot detrusor kandung kemih membuat tekanan intravesikal meningkat. Peningkatan tekanan tersebut akan diteruskan hingga ke muara ureter sehingga mengakibatkan refluks vesiko ureter. Jika kondisi tersebut tidak ditangani atau berlangsung terus menerus maka dapat mengakibatkan hidroureter, hidronefrosis, dan gagal ginjal (Purnomo, 2016).

2.6 Kerangka Teori



Gambar 2.5 Kerangka teori

Penyakit BPH dalam perjalanan klinisnya dapat menyebabkan *benign prostatic enlargement* (BPE) yaitu pembesaran massa prostat yang berasal dari pembesaran sel stroma dan sel epitel prostat. Ukuran prostat yang semakin besar mendesak uretra pars prostatika dan menimbulkan *benign prostatic obstruction* (BPO). *Benign prostatic obstruction* yang berlangsung terus menerus dapat menimbulkan *bladder outlet obstruction* (BOO) (Kocjanic, 2018). Keadaan ini menyebabkan penumpukan urin atau retensi urin pada kandung kemih. Kandung kemih yang semakin terisi penuh oleh urin mengakibatkan peningkatan tekanan intravesikal. Kandung kemih harus berkontraksi lebih kuat dari biasanya untuk mengosongkan urin. Kontraksi kuat yang terus menerus tersebut menyebabkan perubahan anatomi kandung kemih berupa hipertrofi otot detrusor, trabekulasi, terbentuknya sekula, dan divertikel kandung kemih sehingga muncul sebagai gejala pada saluran kemih sebelah bawah / *lower urinary tract symptom* (LUTS). Tekanan intravesikal yang tinggi naik hingga ke kedua muara ureter kemudian menimbulkan refluks vesika ureter. Keadaan ini jika berlangsung terus menerus dapat mengakibatkan hidroureter, hidronefrosis, dan gagal ginjal. Hal ini tentu akan mengakibatkan penurunan fungsi ginjal (Purnomo, 2016). Diabetes mellitus tipe 2 memiliki peranan dalam memperburuk perjalanan penyakit BPH hingga menurunkan fungsi ginjal (Stamatiou *et al.*, 2009). Hiperinsulinemia yang terjadi pada diabetes mellitus tipe 2 menyebabkan peningkatan konversi DHT sehingga mampu meningkatkan proliferasi kelenjar prostat (Jiang *et al.*, 2011). Diabetes mellitus juga berperan pada disfungsi otot detrusor (Michel, 2000).

2.7 Hipotesis

Berdasarkan penjelasan yang dikemukakan dalam pendahuluan dan tinjauan pustaka maka hipotesis dalam penelitian ini adalah terdapat pengaruh diabetes mellitus tipe 2 terhadap fungsi ginjal pada pasien BPH.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian analitik observasional dengan metode penelitian *cross sectional*. Penelitian dengan metode *cross sectional* menggunakan model pendekatan *point time* yaitu peneliti mengukur atau menilai variabel bebas dan variabel terikat secara simultan pada satu saat dan tidak ada *follow up* (Siswanto, 2017). Variabel bebas dan variabel terikat didapatkan dari data sekunder berupa rekam medis pasien.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RS Bina Sehat Jember dan RS Paru Jember pada bulan Desember 2018.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien BPH dengan atau tanpa diabetes mellitus tipe 2 yang berobat di RS Bina Sehat Jember dan RS Paru Jember dalam periode 3 tahun yaitu pada bulan Juli 2015 sampai dengan bulan Desember 2018.

3.3.2 Sampel

Sampel yang diambil adalah pasien BPH dengan atau tanpa diabetes mellitus tipe 2 yang diberobat di RS Bina Sehat Jember dan RS Paru Jember tercatat lengkap hasil rekam medisnya serta memenuhi kriteria inklusi maupun kriteria eksklusi.

Kriteria inklusi ialah suatu syarat yang harus dipenuhi agar subjek dapat dimasukkan dalam penelitian. Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi:

1. Pasien BPH yang memiliki data rekam medis lengkap berupa hasil lengkap laboratorium fungsi ginjal dan pemeriksaan radiologi

2. Pasien yang bersedia menjadi responden dan mengisi kuisioner
3. Pasien dengan diabetes mellitus tipe 2
4. Pasien tanpa diabetes mellitus tipe 2

Kriteria eksklusi adalah keadaan yang dapat mempengaruhi variabel penelitian sehingga subjek tidak dapat diikutsertakan/harus dikeluarkan dari penelitian. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini meliputi:

1. Pasien dengan riwayat striktur uretra, kanker prostat, kanker buli, keganasan ginjal, batu saluran kemih, batu ginjal, dan penyakit neurologi
2. Pasien dengan riwayat nefrektomi dan transplantasi ginjal
3. Pasien yang mengonsumsi obat nefrotoksik
4. Pasien menggunakan insulin
5. Pasien menggunakan kateter

3.3.3 Besar Sampel

Besar sampel yang digunakan pada penelitian ini dihitung menggunakan rumus Lemeshow (Riduwan, 2010):

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times p \times (1 - p)}{d^2}$$

$$n = \frac{1.645^2 \times 0.2 \times (1 - 0.2)}{0.1^2}$$

$$n = \frac{0.432964}{0.01}$$

$$n = 43,29$$

$$n = 44 \text{ sampel}$$

Keterangan:

n = besar sampel

$Z_{1-\alpha/2}$ = nilai Z pada derajat kemaknaan (90%=1.645)

p = proporsi kasus terhadap populasi (0,2)

d = derajat penyimpangan terhadap populasi (0,1)

3.3.4 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *non probability sampling* yaitu dengan metode *purposive sampling*. Peneliti memilah data rekam medis pasien berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi untuk memenuhi sampel. Peneliti melakukan studi pendahuluan terlebih dahulu untuk mengidentifikasi karakteristik populasi.

3.4 Variabel Penelitian

Variabel dependen/terikat pada penelitian ini adalah kreatinin serum, volume prostat, dan skor IPSS. Variabel independen/bebas pada penelitian ini adalah status diagnosis diabetes mellitus.

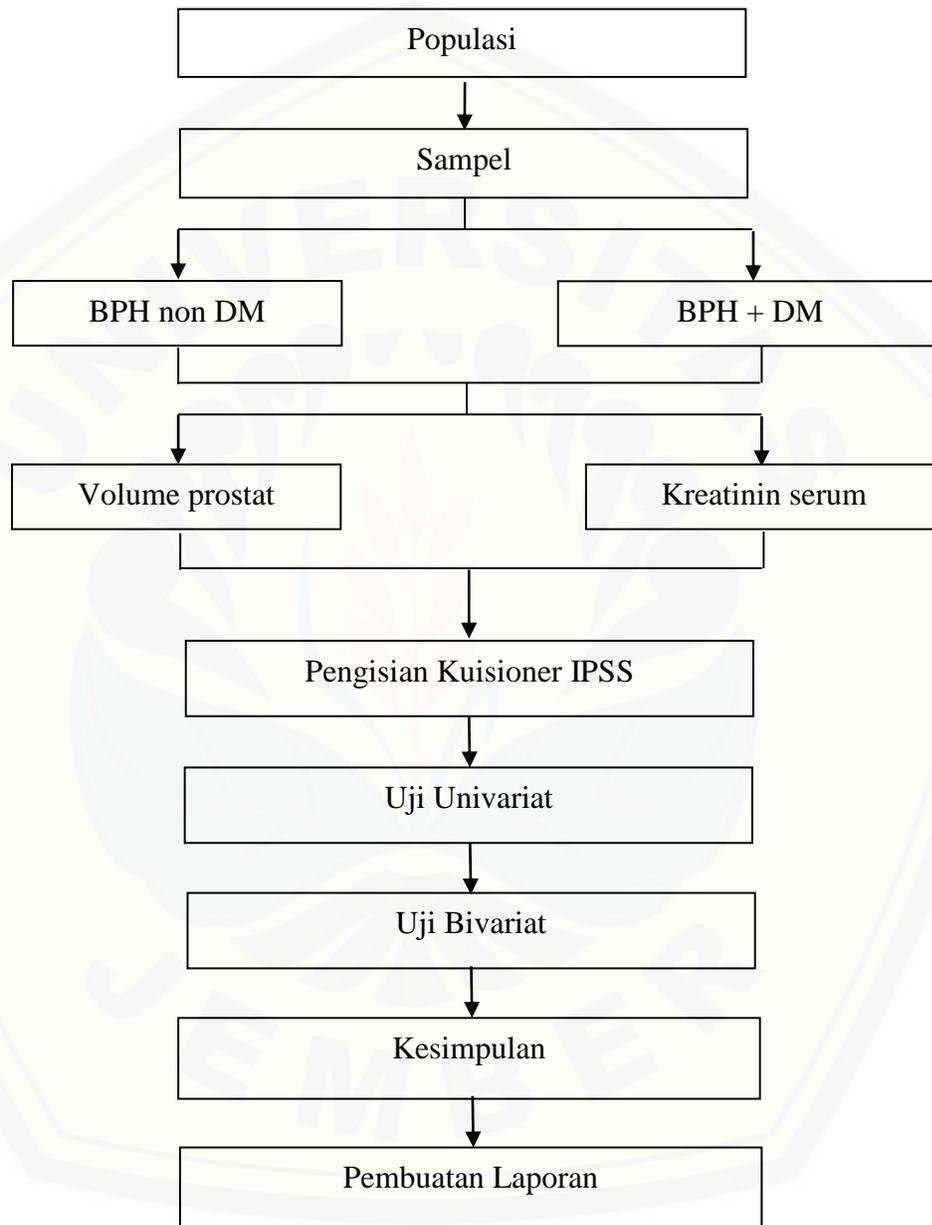
3.5 Definisi Operasional

No	Nama Variabel	Definisi Operasional dan Cara Pengukuran	Klasifikasi	Skala Data
1.	Benign Prostatic Hiperplasia	Hiperplasia sel stroma dan sel epitel kelenjar prostat menyebabkan perbesaran prostat. Penilaian volume prostat menggunakan pemeriksaan USG urologi.		Rasio
2.	Diabetes Mellitus Tipe 2	Penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena resistensi insulin. Pasien yang didiagnosis DM. GDP ≥ 126 mg/dL, GDS ≥ 200 mg/dL, GD 2 jam ≥ 200 mg/dL	1. Diabetes mellitus tipe 2 2. Non diabetes mellitus tipe 2	Nominal

3.	Fungsi Ginjal	Pemeriksaan fungsi ginjal yang paling disering digunakan yaitu pemeriksaan serum kreatinin. Kreatinin klirens merupakan penanda kondisi filtrasi ginjal. Nilai normal kreatinin pria 0,7 - 1,5 mg/dl		Rasio
4	<i>International Prostate Symptom Score (IPSS)</i>	Sistem skoring dalam bentuk kuesioner yang digunakan untuk menilai derajat keparahan dari gejala subyektif pada saluran kemih bawah pasien	<ol style="list-style-type: none">1. Gejala Ringan (0-7)2. Gejala Sedang (8-19)3. Gejala Berat (20-35)	Ordinal

3.6 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1 berikut



3.7 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian ini meliputi lembar kesediaan menjadi responden (*informed consent*), kuisisioner IPSS, dan data sekunder rekam medis pasien BPH di RS Bina Sehat Jember dan RS Paru Jember. Rekam medis berisi hasil pemeriksaan USG urologi, kadar kreatinin serum, dan data pribadi meliputi usia dan berat badan.

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Uji Kelayakan

Penelitian ini menggunakan subjek rekap data dari rekam medis manusia sehingga diperlukan uji kelayakan dari Komisi Etik Kedokteran Universitas Jember

3.8.2 Perizinan

Peneliti mengajukan perizinan kepada RS Bina Sehat Jember dan RS Paru Jember sebelum melakukan pengumpulan data sekunder berupa rekam medis. Setelah melalui perizinan, dilakukan pengisian tabel rekap data sesuai instrumen penelitian yang digunakan peneliti.

3.8.3 *Informed Consent*

Peneliti memberikan penjelasan mengenai maksud dan tujuan penelitian kepada pasien BPH, kemudian pasien menandatangani lembar *informed consent* sebagai bukti bahwa pasien bersedia mengikuti penelitian.

3.8.4 Pengambilan Data

a. Pengambilan Data Primer

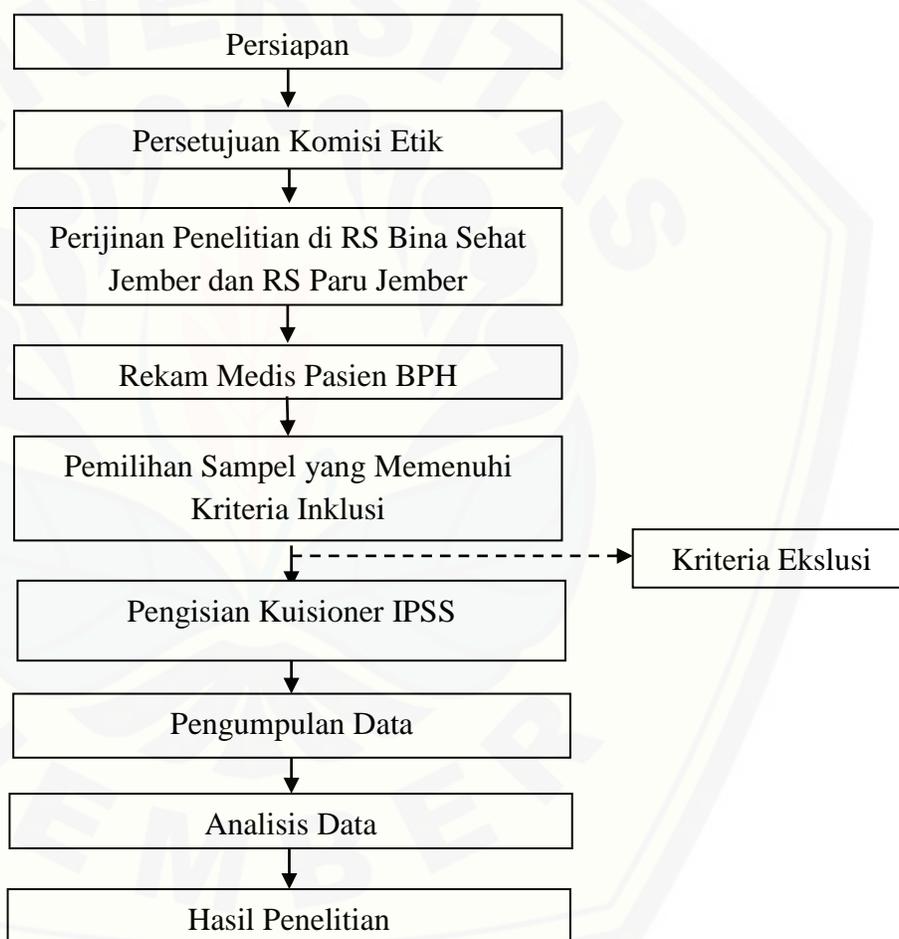
Pengisian kuisisioner IPSS dilakukan atas persetujuan pasien dan diisi oleh pasien dengan bantuan peneliti.

b. Pengambilan Data Sekunder

Data rekam medis sampel direkap dalam bentuk tabel observasi. Data yang dimasukkan berupa identitas, hasil pemeriksaan USG urologi, kadar kreatinin, dan data pribadi meliputi usia dan berat badan.

3.8.5 Alur Penelitian

Alur penelitian ini dapat dijelaskan melalui bagan berikut



Gambar 3.2 Alur penelitian

Keterangan:

—▶ = alur penelitian

- - - -▶ = dikeluarkan dari penelitian

3.9 Analisis Data

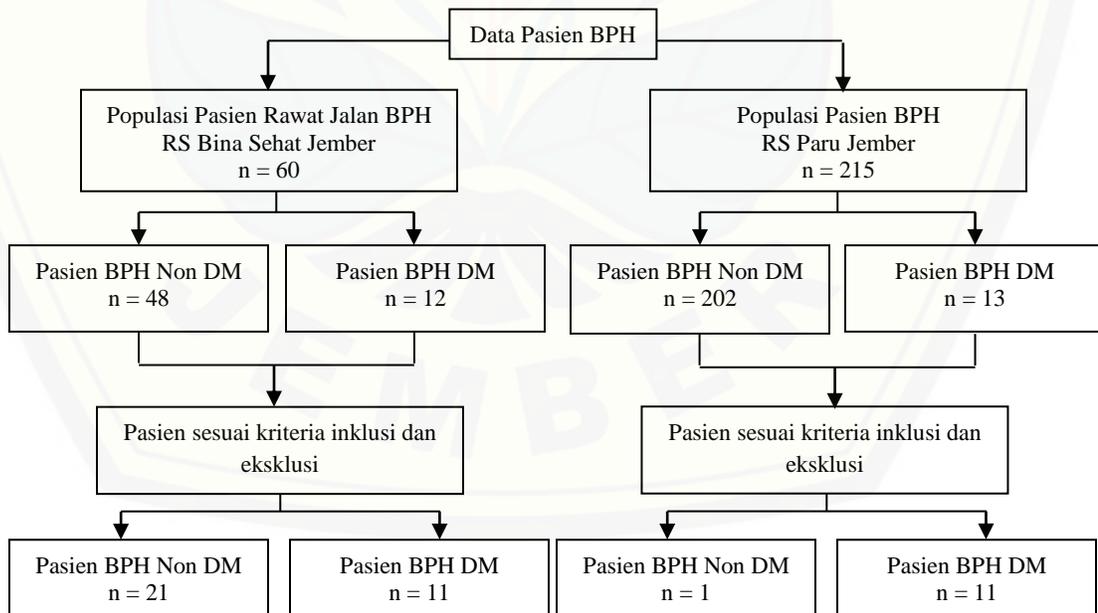
Setelah semua data terkumpul dilakukan rekap data dalam bentuk tabel kemudian dilakukan analisis data. Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui distribusi frekuensi dari setiap variabel yang diteliti. Dilakukan analisis bivariat untuk menganalisis hubungan antara variabel. Digunakan uji komparasi non parametrik *Chi Square* dan *Mann Whitney* serta uji korelasi *Spearman*. Derajat kemaknaan pada penelitian ini adalah $\alpha = 0.05$ berarti apabila uji statistik menunjukkan nilai kemaknaan sebesar $p < 0,05$ maka terdapat hubungan yang signifikan antara variabel bebas terhadap variabel terikat dan jika nilai kemaknaan sebesar $p \geq 0,05$ maka tidak ada hubungan signifikan.

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil

4.1.1 Karakteristik sampel penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RS Bina Sehat Jember dan RS Paru Jember dengan mengambil data primer berupa kuisioner IPSS dan data sekunder berupa rekam medis. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien BPH dengan atau tanpa diabetes mellitus tipe 2 yang berobat di RS Bina Sehat Jember dan RS Paru Jember dalam periode 3 tahun yaitu pada bulan Juli 2015 sampai dengan bulan Desember 2018. Sampel diambil sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Sampel diambil dengan teknik *non probability sampling* yaitu dengan metode *purposive sampling*. Jumlah sampel total sebanyak 44 sampel dibagi menjadi 2 kelompok, 22 sampel BPH non diabetes dan 22 sampel BPH diabetes. Diagram karakteristik sampel dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1 Diagram karakteristik pengambilan subjek penelitian

4.1.2 Analisis Univariat

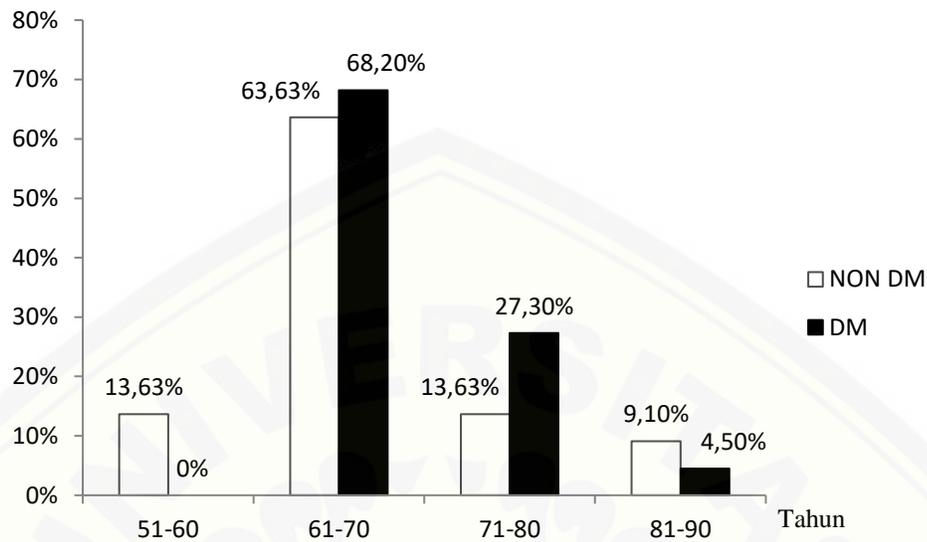
Analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan semua data yang telah diperoleh. Hasil uji analisis univariat berupa distribusi jumlah pada setiap variabel. Analisis univariat pada penelitian ini terdiri atas distribusi usia, derajat IPSS, berat badan, kreatinin serum, dan volume prostat. Distribusi data penelitian dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Distribusi data penelitian

Variabel	Total	Non DM	DM
	n= 44 (100%)	n= 22 (50%)	n= 22 (50%)
Rerata	68,11 ± 7,12	66,77 ± 8,30	69,45 ± 5,60
Usia (tahun)	51-60	3 (6,80%)	3 (13,63%)
	61-70	29 (65,9%)	14 (63,63%)
	71-80	9 (20,50%)	3 (13,63%)
	81-90	3 (6,80%)	2 (9,10%)
IPSS	Rerata	14,16 ± 7,06	9,82 ± 5,46
	Ringan	7 (15,90%)	7 (31,80%)
	Sedang	25 (56,80%)	14 (63,60%)
	Berat	12 (27,30 %)	1 (4,50%)
Berat badan (kg) (rerata)	57,96 ± 10,52	58,59 ± 8,95	58,55 ± 12,11
Kreatinin serum (mg/dl) (rerata)	1,16 ± 0,57	0,95 ± 0,30	1,36 ± 0,69
Volume prostat (cc) (rerata)	56,19 ± 29,86	50,27 ± 26,62	62,11 ± 32,30

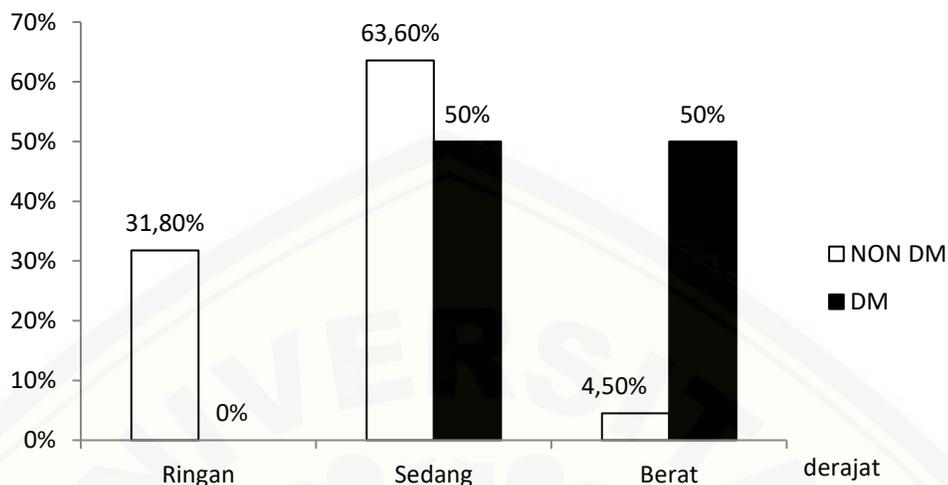
Nilai rerata ± Standar deviasi

Sampel penderita BPH paling banyak terdapat pada rentan usia 61-70 tahun. Rerata usia pasien BPH dengan diabetes lebih tinggi dari BPH non diabetes. Usia terendah dan tertinggi pada subjek BPH non diabetes masing-masing 51 tahun dan 86 tahun, sedangkan usia terendah dan tertinggi pada subjek BPH diabetes masing-masing 61 tahun dan 84 tahun. Distribusi subjek berdasarkan usia dapat dilihat pada Gambar 4.2.



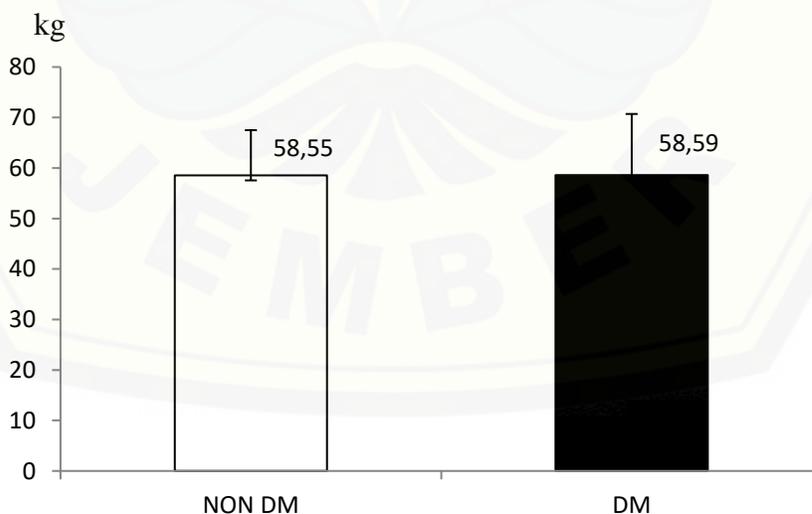
Gambar 4.2 Distribusi subjek berdasarkan usia

Sampel BPH paling banyak berada pada derajat sedang. Pada hasil penelitian didapatkan rerata skor IPSS pasien BPH diabetes lebih tinggi daripada BPH non diabetes. Skor IPSS terendah dan tertinggi pada subjek BPH non diabetes masing-masing sebesar 1 dan 24, sedangkan skor IPSS terendah dan tertinggi pada subjek BPH diabetes masing-masing sebesar 8 dan 28. Distribusi subjek berdasarkan derajat IPSS dapat dilihat pada Gambar 4.3.



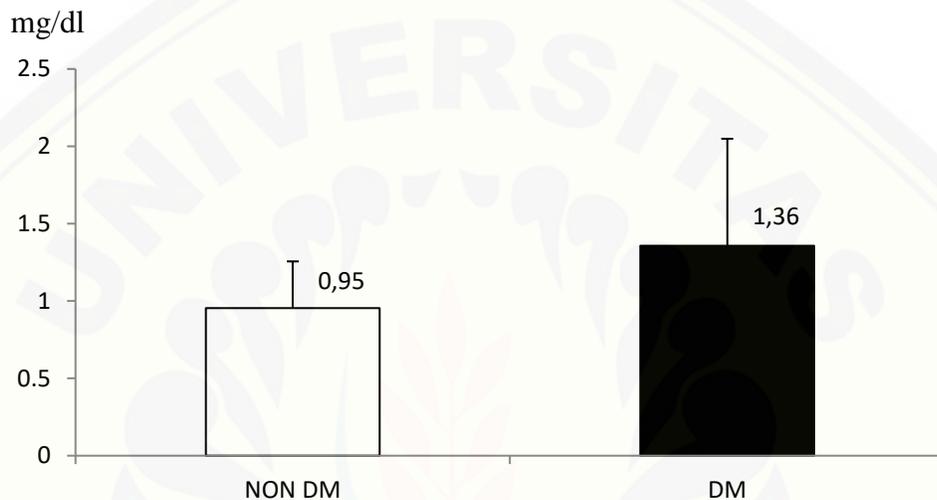
Gambar 4.3 Distribusi subjek berdasarkan derajat IPSS

Rerata berat badan pasien BPH non diabetes dan BPH diabetes tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Berat badan terendah dan tertinggi pada subjek BPH non diabetes masing-masing 38 kg dan 80 kg, sedangkan berat badan terendah dan tertinggi pada subjek BPH diabetes masing-masing 48 kg dan 90 kg. Distribusi subjek berdasarkan berat badan dapat dilihat pada Gambar 4.4.



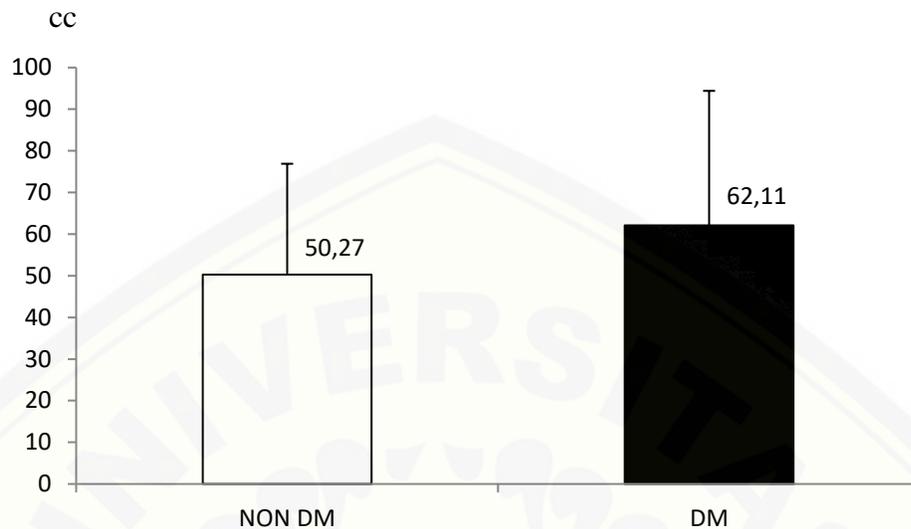
Gambar 4.4 Distribusi subjek berdasarkan berat badan

Pasien BPH dengan diabetes memiliki rerata kreatinin serum lebih tinggi daripada BPH non diabetes. Kreatinin serum terendah dan tertinggi pada subjek BPH non diabetes masing-masing 0,61 mg/dl dan 1,7 mg/dl, sedangkan kreatinin serum terendah dan tertinggi pada subjek BPH diabetes masing-masing 0,7 mg/dl dan 3,2 mg/dl. Distribusi subjek berdasarkan kreatinin serum dapat dilihat pada Gambar 4.5.



Gambar 4.5 Distribusi subjek berdasarkan kreatinin serum

Pasien BPH dengan diabetes memiliki rerata volume prostat jauh lebih besar daripada BPH non diabetes. Volume prostat terendah dan tertinggi pada subjek BPH non diabetes masing-masing 22 cc dan 109 cc, sedangkan volume prostat terendah dan tertinggi pada subjek BPH diabetes masing-masing 37,7 cc dan 159,8 cc. Distribusi subjek berdasarkan volume prostat dapat dilihat pada Gambar 4.6.



Gambar 4.6 Distribusi subjek berdasarkan volume prostat

4.1.3 Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat. Sebelum data dianalisis secara bivariat, dilakukan uji normalitas dengan uji *Saphiro Wilk*. Data yang telah didistribusikan kemudian dianalisis secara bivariat menggunakan uji komparasi non parametrik *Chi-square* dan *Mann Whitney* serta uji korelasi *Spearman* dengan program SPSS. Nilai kemaknaan dalam penelitian ini adalah $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%.

a. Uji Komparasi

Uji komparasi dalam penelitian ini bertujuan untuk membandingkan variabel terikat pada pasien BPH non diabetes dengan BPH diabetes. Variabel terikat yang dibandingkan terdiri dari kreatinin serum, volume prostat, dan derajat IPSS. Pada hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kreatinin serum dan derajat IPSS yang signifikan antara pasien BPH non diabetes dan BPH dengan diabetes, sedangkan untuk volume prostat tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Hasil analisis uji komparasi kreatinin serum, volume prostat, dan derajat IPSS dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2 Hasil uji komparasi

Variabel	Total	Non DM	DM	P
	n= 44 (100%)	n= 22 (50%)	n= 22 (50%)	
Kreatinin serum (mg/dl) (rerata)	1,16 ± 0,57	0,95 ± 0,30	1,36 ± 0,69	0,018*
Volume prostat (cc) (rerata)	56,19 ± 29,86	50,27 ± 26,62	62,11 ± 32,30	0,080
Rerata	14,16 ± 7,06	9,82 ± 5,46	18,50 ± 5,73	0,000*
Ringan	7 (15,90%)	7 (31,80%)	0 (0,00%)	
Sedang	25 (56,80%)	14 (63,60%)	11 (50,00%)	
Berat	12 (27,30 %)	1 (4,50%)	11 (50,00%)	

Nilai rerata ± Standar deviasi

*Nilai $p > 0,05$

b. Uji Korelasi

Uji korelasi dalam penelitian ini bertujuan untuk mencari kekuatan hubungan antar variabel pada pasien BPH non diabetes dengan BPH diabetes. Variabel yang akan diuji korelasi nya adalah usia, kreatinin serum, volume prostat, dan derajat IPSS. Pada hasil penelitian hanya didapatkan hubungan yang signifikan antara volume prostat dengan kreatinin serum pada subjek BPH non diabetes dan hubungan antara kreatinin serum dengan derajat IPSS pada subjek BPH diabetes. Hasil analisis uji korelasi usia, kreatinin serum, volume prostat, dan derajat IPSS dapat dilihat pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Hasil uji korelasi

Variabel Korelasi	Non DM		DM	
	P	r	p	r
Usia – Volume prostat	0,522	0,144	0,077	- 0,384
Volume prostat – Kreatinin serum	0,012*	0,528	0,771	0,066
Volume prostat – Derajat IPSS	0,415	- 0,183	0,483	0,158
Kreatinin serum – Derajat IPSS	0,495	- 0,154	0,026*	0,474

*Nilai $p < 0.05$

4.2 Pembahasan

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kreatinin serum yang signifikan antara pasien BPH diabetes dengan BPH non diabetes di RS Bina Sehat Jember dan RS Paru Jember. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Gerber *et al.* (1997) di Chicago yang meneliti tentang peningkatan kreatinin serum pada pasien BPH. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pasien BPH yang mengalami peningkatan kreatinin serum semuanya mempunyai penyakit penyerta seperti diabetes dan hipertensi. Hasil serupa juga ditemukan pada penelitian Lee *et al.* (2009) yang mengatakan bahwa diabetes dan hipertensi berperan dalam peningkatan kreatinin serum pada pasien BPH yang mengindikasikan penyakit ginjal. Pada penelitian yang dilakukan oleh Kaplan *et al.* (2011) juga menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara penyakit diabetes dan hipertensi terhadap kejadian *chronic kidney disease* (CKD) pada pasien BPH.

Belum ada penelitian yang menemukan hubungan antara terjadinya peningkatan kreatinin serum yang terjadi pada pasien BPH secara murni sampai saat ini. Penelitian terdahulu menemukan peningkatan kreatinin serum hanya terjadi pada pasien BPH yang memiliki penyakit penyerta diabetes atau hipertensi. Pada penelitian Gerber *et al.* dan Koch *et al.* peningkatan kreatinin serum pada pasien BPH juga ditemukan pada penderita yang sudah mengalami retensi urin total. Pada penelitian Chimula *et al.* (2018) hanya ditemukan hubungan antara peningkatan kreatinin serum dengan retensi urin akut yang terjadi pada BPH. Retensi urin diakibatkan karena uropati obstruktif yang terjadi pada saluran kemih bagian atas yang berakhir dengan hidronefrosis. Retensi urin disebabkan ketidakmampuan kandung kemih untuk mengkompensasi tahanan saluran kemih pada penyakit BPH, sehingga menyebabkan refluk vesika ureter. Refluk vesika ureter tersebut mengakibatkan cairan urin kembali ke ginjal (hidronefrosis) dan menyebabkan rusaknya tubulus ginjal dan menurunkan fungsi ginjal yang ditandai dengan peningkatan kreatinin serum. Pasien BPH yang telah mengalami retensi urin akan merasakan keluhan yang cukup berat karena tidak keluarnya urin pada saat miksi. Pengeluaran urin akan dibantu dengan

selang kateter dan dipertimbangkan pembedahan. Hal itu mengakibatkan sulitnya penilaian keluhan LUTS dengan kuisioner IPSS sehingga pasien BPH dengan retensi urin dieksklusikan dari kelompok sampel pada penelitian ini. Hal ini menunjukkan bahwa penderita BPH kemungkinan telah mendapatkan intervensi berupa pembedahan sebelum fungsi ginjal turun. Hal ini dapat disimpulkan bahwa perbedaan kreatinin serum yang signifikan pada pasien BPH non diabetes dengan BPH diabetes pada penelitian ini, lebih cenderung diakibatkan oleh peranan penyakit diabetes bukan karena murni progresivitas BPH.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Koye *et al.* (2018) dikatakan bahwa penderita diabetes mellitus berpeluang 2 kali lebih besar mengalami gagal ginjal daripada mereka tanpa diabetes. Diabetes mellitus dapat merusak fungsi ginjal melalui penyakit nefropati diabetik. Nefropati diabetik merupakan komplikasi tersering diabetes mellitus yang menyebabkan gagal ginjal tahap akhir. Stadium awal nefropati diabetik yaitu hipertrofi ginjal, hiperfungsi, dan penebalan dari membran glomerulus dan tubulus. Proses glomerulosklerosis akan terjadi setelah beberapa tahun kemudian dan mengakibatkan peningkatan permeabilitas glomerulus. Peningkatan permeabilitas glomerulus tersebut mengakibatkan lolosnya albumin dari filtrasi glomerulus atau albuminuria. Perkembangan nefropati diabetik dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu aktivitas sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), ras, mikroalbuminuria, hipertensi arteri (AHT), obesitas, dislipidemia dan kecanduan nikotin (Gómez dan Lorigo, 2018). Diagnosis dini dan pengobatan yang intensif untuk mengontrol glukosa darah serta monitor tekanan darah yang rutin dapat mencegah terjadinya gagal ginjal (Verdiansah, 2018).

Diabetes pada perjalanan klinis BPH awalnya diduga berperan sangat besar terhadap pertumbuhan volume prostat. Hasil penelitian ini menunjukkan hal yang berbeda yaitu tidak adanya perbedaan volume prostat yang signifikan antara pasien BPH diabetes dengan BPH non diabetes dengan nilai kemaknaan $p=0.08$. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Sarma *et al.* (2008) yang menemukan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara volume prostat pasien BPH dengan

penyakit penyerta diabetes. Diabetes diduga memiliki hubungan yang lebih erat dengan komponen dinamis LUTS yang berkaitan dengan peningkatan tonus otot polos prostat dan disfungsi otot detrusor.

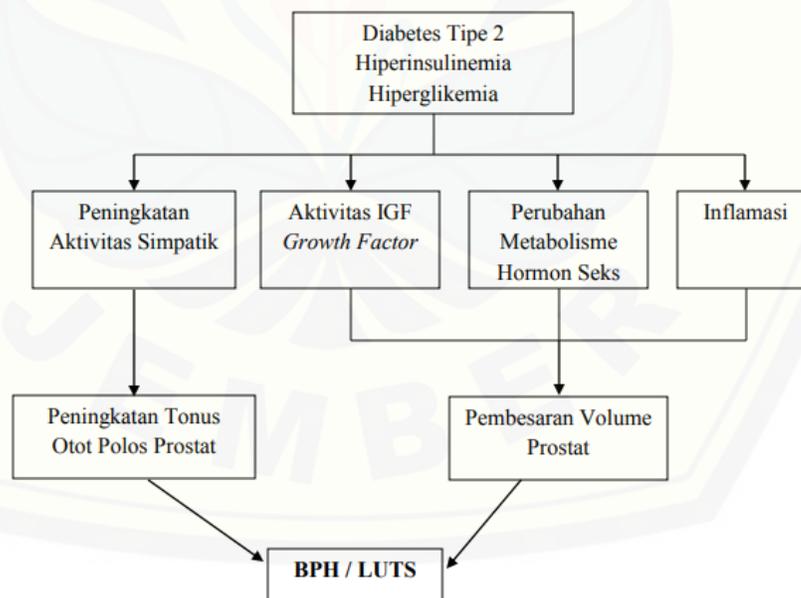
Hasil berbeda didapatkan pada penelitian yang dilakukan Elabbady *et al.* (2016) yang menyebutkan adanya hubungan signifikan antara penyakit diabetes dengan pertumbuhan volume prostat. Ini dibuktikan dengan penurunan volume prostat bersamaan dengan pengobatan yang diberikan bertujuan menurunkan kadar insulin pada penderita diabetes mellitus tipe 2. Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan Qu *et al.* (2014) menyatakan adanya hubungan antara tingginya kadar glukosa darah puasa dengan pertumbuhan volume prostat pada pasien BPH. Hal ini bertolak belakang dengan penelitian oleh Sarma *et al.* (2012) yang mengatakan bahwa tidak ada hubungan antara penambahan volume prostat, kenaikan PSA, dan menurunnya laju aliran kemih dengan status pengobatan diabetes. Kesulitan dalam menilai pengaruh diabetes terhadap perjalanan klinis BPH karena diabetes memiliki hubungan yang sangat erat dengan neuropati diabetik.

Hasil dari penelitian Michel (2000) diduga peran diabetes mellitus pada BPH lebih besar terhadap peningkatan tonus otot polos prostat daripada pembesaran volume prostat. Ini dibuktikan pada pengobatan BPH dengan diabetes lebih efektif menggunakan obat jenis inhibitor α adrenergik yang bertujuan menurunkan kontraksi otot polos prostat daripada inhibitor 5α -reduktase yang bertujuan memperkecil volume prostat. Hal ini dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan volume prostat yang signifikan pada pasien BPH non diabetes dan BPH diabetes karena diabetes lebih berpengaruh terhadap peningkatan tonus otot polos prostat dan disfungsi otot detrusor.

Hasil pada penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan derajat IPSS yang signifikan antara pasien BPH non diabetes dan BPH diabetes. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Putra (2017) yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan derajat keparahan LUTS dengan menggunakan sistem skoring IPSS yang signifikan antara penderita BPH non diabetes dan BPH diabetes. Hasil

yang serupa ditemukan oleh Sarma *et al.* (2009) dalam penelitiannya yang mengatakan bahwa skor IPSS pasien BPH dengan diabetes lebih besar daripada BPH non diabetes.

Berbagai macam peran diabetes dalam perjalanan klinis BPH seperti pembesaran volume prostat, peningkatan tonus otot polos prostat, dan disfungsi otot detrusor dapat semakin memperparah gejala keparahan LUTS dan meningkatkan skor IPSS. Pembesaran volume prostat berperan menimbulkan gejala obstruksi pada BPH berupa perasaan tidak tuntas setelah miksi, mengejan sebelum miksi, pancaran miksi lemah, dan miksi yang terputus-putus. Peningkatan tonus otot polos prostat dan disfungsi otot detrusor berperan menimbulkan gejala iritasi pada BPH berupa sering miksi pada malam hari, frekuensi miksi meningkat, dan kesulitan menahan miksi. Kuisisioner IPSS terdiri dari pertanyaan berkaitan dengan 2 gejala tersebut, semakin parah gejala yang dirasakan maka semakin tinggi skor IPSS. Pengaruh diabetes mellitus tipe 2 terhadap BPH dapat dilihat pada Gambar 4.7.



Gambar 4.7 Pengaruh DM terhadap BPH (Sarma *et. al.*, 2009)

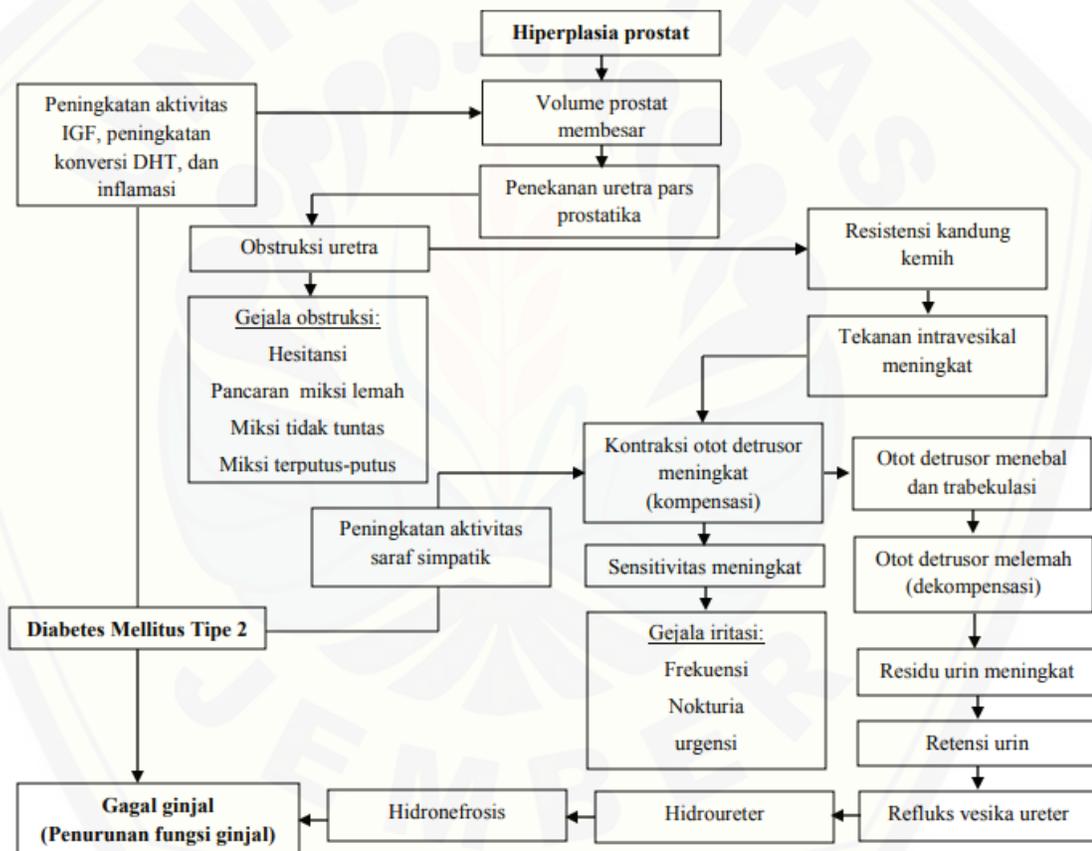
Hasil penelitian ini tidak menunjukkan hubungan signifikan antara usia dengan volume prostat pada pasien BPH non diabetes maupun BPH dengan diabetes. Hasil ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Burke *et al.* (2006) yang tidak menemukan hubungan antara volume prostat dengan usia dalam rentang manapun pada pasien BPH dengan diabetes. Hasil yang sama juga diperoleh pada penelitian Qu *et al.* (2014) tidak menemukan adanya hubungan signifikan antara usia dengan volume prostat pada pasien BPH non diabetes maupun BPH dengan diabetes. Hal yang sama juga disebutkan dalam penelitian oleh Oelke *et al.* (2002) bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara terjadinya keparahan obstruksi dengan penambahan usia pada penderita BPH.

Teori penuaan pada etiologi BPH didasari oleh ketidakseimbangan esterogen dan testosteron. Esterogen akan meningkat seiring penambahan usia sedangkan testosteron semakin menurun (Purnomo, 2016). Terdapat banyak faktor yang dapat mengganggu keseimbangan kedua hormon ini seperti genetik, obesitas, diet, gaya hidup, stress, maupun paparan toksin seperti pada rokok dan alkohol. Hal ini dapat disimpulkan bahwa usia dan volume prostat tidak memiliki hubungan yang signifikan karena dipengaruhi oleh berbagai faktor yang dapat mengganggu keseimbangan esterogen testosteron.

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara volume prostat dengan kreatinin serum pada pasien BPH non diabetes. Akan tetapi, hasil penelitian ini tidak menunjukkan hubungan yang signifikan antara volume prostat dengan kreatinin serum pada pasien BPH dengan diabetes. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Hong *et al.* (2009) yang tidak menemukan hubungan antara volume prostat dengan kreatinin serum pada pasien BPH non diabetes yang telah mengalami *chronic kidney disease* (CKD) dengan kadar kreatinin serum >1.5 mg/dl. Tidak ditemukan hubungan antara berbagai pemeriksaan BPH seperti PSA, volume prostat, IPSS, maupun *post void residual* (PVR) dengan terjadinya peningkatan kreatinin serum pada penderita BPH tanpa penyakit penyerta diabetes dan hipertensi. Hasil ini juga berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh

Rule *et al.* (2005) yang tidak menunjukkan perbedaan volume prostat yang signifikan pada penderita BPH non diabetes dengan CKD ataupun tanpa CKD.

Volume prostat yang semakin besar akan semakin mendesak uretra dan mengakibatkan retensi urin. Retensi urin yang terus berlangsung dapat mengakibatkan refluks vesika ureter. Refluks vesika ureter menyebabkan hidronefrosis dan menurunkan fungsi ginjal yang ditandai dengan peningkatan kreatinin serum (Purnomo, 2016). Patofisiologi DM tipe 2 terhadap BPH dapat dilihat pada Gambar 4.8.



Gambar 4.8 Patofisiologi DM Tipe 2 terhadap BPH

Tidak adanya hubungan yang signifikan antara volume prostat dengan kreatinin serum pada pasien BPH diabetes diduga berkaitan dengan peningkatan tonus otot polos prostat dan disfungsi otot detrusor yang lebih progresif daripada penambahan volume prostat (Michel, 2000). Peningkatan tonus otot polos prostat

semakin mendesak uretra dan disfungsi otot detrusor dapat mengakibatkan retensi urin. Hal ini dapat disimpulkan bahwa peningkatan kreatinin serum pada pasien BPH diabetes terjadi lebih cepat daripada pasien non diabetes disebabkan oleh peningkatan tonus otot polos prostat dan disfungsi otot detrusor yang lebih progresif.

Hasil penelitian ini tidak menemukan adanya hubungan signifikan antara volume prostat dengan derajat IPSS pada pasien BPH diabetes maupun BPH non diabetes. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Din *et al.* (1996) tidak menemukan hubungan signifikan antara volume prostat dengan derajat keparahan LUTS. Ini diduga berkaitan dengan perbedaan posisi lobus prostat yang membesar. Pembesaran pada lobus lateral prostat akan menimbulkan gejala yang lebih ringan daripada pembesaran pada lobus sentral prostat sehingga derajat IPSS tidak bisa memprediksi besar volume prostat. Hasil ini juga sesuai dengan penelitian oleh Bosch *et al.* (2008) yang menyatakan bahwa tidak semua penderita yang mengalami pertumbuhan volume prostat akan diikuti dengan keparahan gejala LUTS. Penambahan derajat gejala yang diakibatkan pembesaran volume prostat ditunjukkan pada waktu yang berbeda pada setiap orang selain itu harus dipertimbangkan juga perubahan fungsi kandung kemih serta asupan cairan. Hasil serupa juga ditemukan pada penelitian Agrawal *et al.* (2008) yang menyatakan bahwa hanya pengosongan urin yang tidak tuntas dan nokturia saja yang memiliki hubungan signifikan dengan volume prostat. Perlu diperhatikan faktor-faktor selain volume prostat yang berperan dalam obstruksi kemih dan gejala LUTS. Faktor lain tersebut adalah peningkatan tonus otot polos prostat dan disfungsi otot detrusor yang dapat menimbulkan gejala iritasi LUTS berupa frekuensi, urgensi, dan nokturia.

Hasil yang berbeda didapatkan oleh Oelke *et al.* (2002) yang meneliti tentang perbedaan berbagai variabel BPH terhadap tingkat keparahan obstruksi yang dialami, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara skor IPSS dengan volume prostat. Pada penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa pertanyaan kuisisioner IPSS yang berkaitan dengan gejala obstruksi LUTS lebih memiliki signifikansi lebih besar daripada pertanyaan IPSS tentang gejala iritasi LUTS.

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara derajat IPSS dengan kreatinin serum pada pasien BPH diabetes. Akan tetapi, tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara derajat IPSS dengan kreatinin serum pada penderita BPH non diabetes. Hasil ini sesuai dengan penelitian Hallan *et al.* (2010) yang menunjukkan bahwa tidak ditemukannya hubungan yang signifikan antara skor IPSS dengan faktor resiko CKD pada penderita BPH non diabetes. Prediksi terjadinya gangguan fungsi ginjal akibat progresivitas BPH tidak cukup dikaji hanya dengan menggunakan skor IPSS, melainkan diperlukan pengkajian menggunakan pemeriksaan lebih lanjut, seperti pemeriksaan laboratorium kreatinin dan BUN. Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian Ponholzer *et al.* (2006) yang mengatakan bahwa skor IPSS tidak berhubungan dengan kreatinin serum sehingga tidak dapat memprediksi gangguan fungsi ginjal. Kuisisioner IPSS merupakan salah satu alat untuk menilai derajat klinik keparahan gejala LUTS pada penderita BPH dan tidak dapat digunakan sebagai alat pendeteksi gangguan fungsi ginjal. Hal ini disebabkan karena penurunan fungsi ginjal tidak selalu diikuti dengan gejala LUTS.

Peningkatan kreatinin serum pada pasien BPH non diabetes merupakan peran dari pembesaran volume prostat sedangkan derajat IPSS tidak berhubungan dengan volume prostat. Hal ini yang mengakibatkan tidak adanya hubungan antara kreatinin serum dengan derajat IPSS. Hal yang berbeda pada pasien BPH dengan diabetes, peningkatan kreatinin serum lebih disebabkan oleh peranan peningkatan tonus otot polos prostat dan disfungsi otot detrusor yang lebih progresif dari pembesaran volume prostat. Hal ini yang mengakibatkan terdapatnya hubungan antara kreatinin serum dengan derajat IPSS. Hal ini dapat disimpulkan bahwa derajat IPSS berhubungan lebih baik dengan peningkatan tonus otot polos prostat dan disfungsi otot detrusor daripada dengan volume prostat.

Keterbatasan dalam melakukan penelitian ini antara lain subjektivitas dari pengisian kuisisioner IPSS, sarana prasana dalam aktivitas wawancara responden, pemeriksaan USG urologi tanpa follow up sehingga waktunya tidak bersamaan dengan pemeriksaan kreatinin serum, pada hasil USG tidak dapat mengetahui bagian

lobus prostat yang mengalami pembesaran, dan distribusi usia sampel yang tidak merata mengakibatkan tidak signifikannya hubungan antara usia dengan volume prostat.



BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Terdapat perbedaan kreatinin serum dan derajat IPSS pada penderita BPH non diabetes dan BPH diabetes.
2. Terdapat hubungan antara volume prostat dengan kreatinin serum pada penderita BPH non diabetes, namun tidak pada penderita BPH dengan diabetes.
3. Tidak terdapat hubungan antara volume prostat dengan derajat IPSS pada penderita BPH non diabetes maupun BPH diabetes.
4. Terdapat hubungan antara kreatinin serum dengan derajat IPSS pada penderita BPH diabetes.

5.2 Saran

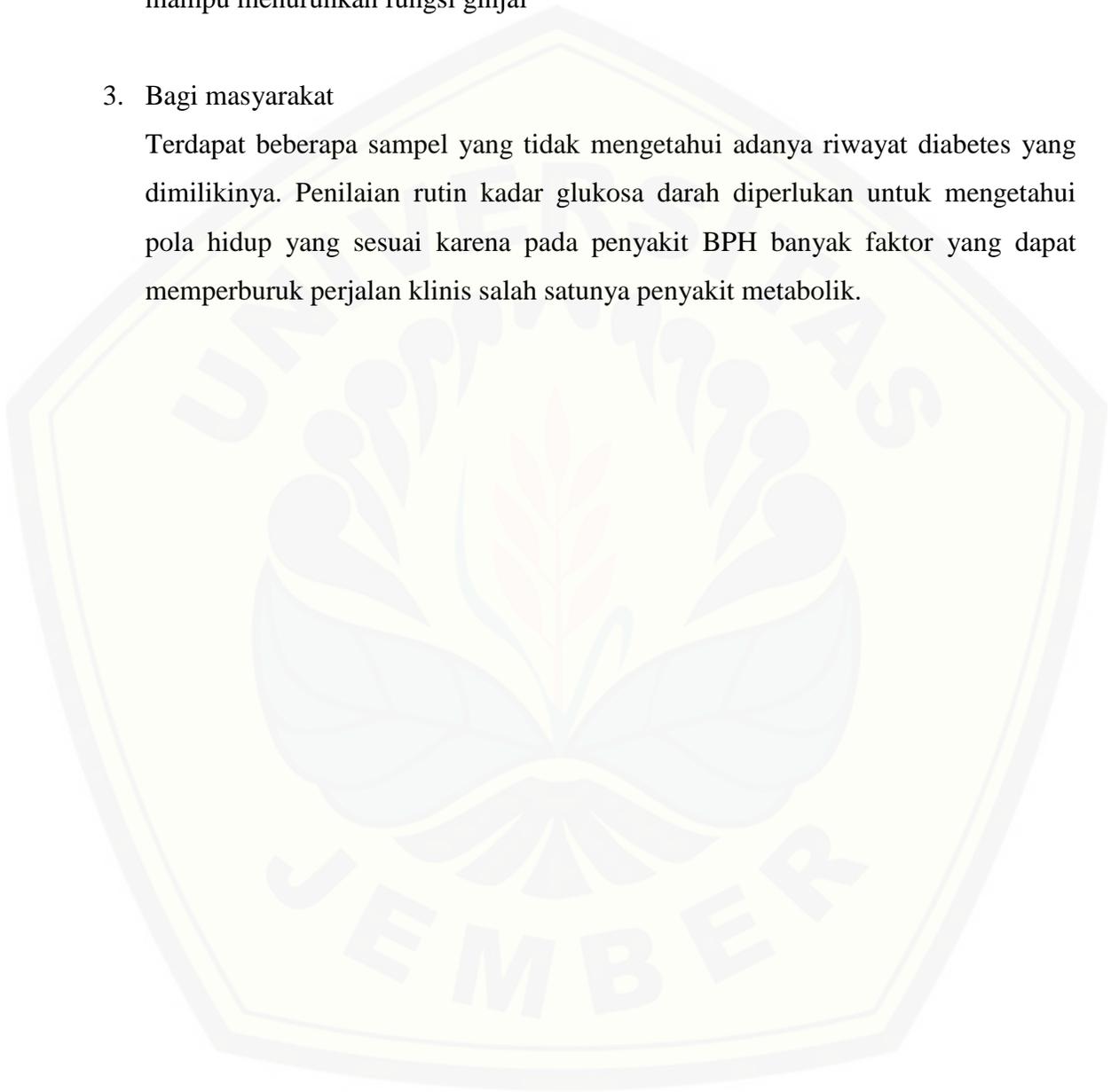
Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran yang dapat diberikan sebagai berikut:

1. Bagi Rumah Sakit Bina Sehat dan Rumah Sakit Paru Jember
Berdasarkan hasil penelitian terdapat hubungan yang signifikan antara kreatinin serum dengan derajat keparahan IPSS pada penderita BPH dengan diabetes. Perlu dilakukan pemeriksaan glukosa darah dan kreatinin rutin pada pasien BPH untuk mendiagnosis kerusakan ginjal lebih dini. Pencatatan rekam medis seperti hasil laboratorium dan hasil USG dibuat lebih sistematis guna mempermudah tenaga kesehatan melakukan pengontrolan secara berkala.
2. Bagi peneliti selanjutnya
Pada penelitian selanjutnya diharapkan lebih fokus kepada faktor lain selain diabetes yang bisa mempengaruhi pemeriksaan fungsi ginjal pada penderita BPH agar terdapat banyak penemuan baru yang berguna mendeteksi kerusakan ginjal dari dini. Terdapat kesulitan dalam menilai pengaruh diabetes terhadap perjalanan

klinis BPH karena diabetes memiliki hubungan yang sangat erat dengan neuropati diabetik. Diabetes juga memiliki hubungan erat dengan nefropati diabetik yang mampu menurunkan fungsi ginjal

3. Bagi masyarakat

Terdapat beberapa sampel yang tidak mengetahui adanya riwayat diabetes yang dimilikinya. Penilaian rutin kadar glukosa darah diperlukan untuk mengetahui pola hidup yang sesuai karena pada penyakit BPH banyak faktor yang dapat memperburuk perjalanan klinis salah satunya penyakit metabolik.



DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal, C. S., Chalise, P. R., and Bhandari, B. B. 2008. Correlation of Prostate Volume with International Prostate Symptom Score and Quality of Life in Men With Benign Prostatic Hyperplasia. *Nepal Medical College Journal*. 10(2): 104-7.
- Alawamlh, O. A. H., Goueli, M., and Lee, R. K. 2018. Lower Urinary Tract Symptom, Benign Prostatic Hiperplasia, and Urinary Retention. *Medical Clinics of North America*. 102: 301-11.
- American Diabetes Association (ADA). 2011. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. New York: American Diabetes Association.
- Atmakusuma, D. 2014. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi keenam. Jilid II. Jakarta: Interna Publishing.
- Bosch, R. J. L. H., Bangma, C. H., Groeneveld, F. P. M. J., and Bohnen, A. M. 2008. The Long-Term Relationship between a Real Change in Prostate Volume and a Significant Change in Lower Urinary Tract Symptom Severity in Population-Based Men: The Krimpen Study. *European Urology*. 53: 819-27
- Breyer, B. and Sarma, V. 2014. Hyperglycemia and Insulin Resistance and the Risk of BPH/LUTS: an Update of Recent Literature. *Current Urology Report*. 15(462): 1-6.
- Bureau of Prisons (BOP). 2010. Management of Diabetes. *Federal Bureau of Prisons Clinical Practice Guidelines*. United States of America.
- Burke, J. P., Jacobson, J. D., McGree, M. E., Roberts, R. O., Girman, C. J., Lieber, M. M., and Jacobsen, S. J. 2006. Diabetes and Benign Prostatic Hyperplasia Progression in Olmsted County, Minnesota. *Urology*. 67: 22-25.
- Cakir, S. S., Polat, C. E., Ozcan, L., Besiroglu, H., Otunctemur, A., and Ozbek, E. 2018. The Effect of Prostatic Inflammation on Clinical Outcomes in Patients with Benign Prostate Hiperplasia. *Prostate International*. P 1-4.
- Campbell and Walsh. 2012. Campbell and Walsh Urology. 10th ed. Pennsylvania: Elsevier.
- Chilumula, R., Devaraj, R., Sriramoju, V., Dondapati, T., and Prakash, A. 2018. Analysis of Risk Factors and Outcome of Renal Failure in Benign Prostatic Hiperplasia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 12(1): 1-3.

- De Jong dan Sjamsuhidajat. 2010. Buku Ajar Ilmu Bedah. Edisi 3. Jakarta: EGC.
- Din, K. E. E., Kiemeny, L. A. L. M., De Wildt, M. J. A. M., Debruyne, F. M. J., and De La Rosette, J. J. M. C. H. 1996. Correlation Between Uroflowmetry, Prostate Volume, Postvoid Residue, and Lower Urinary Tract Symptoms as Measured by The International Prostate Symptom Score. *Urology*. 48: 393-7.
- Elabbady, A., Hashad, M. M., Kotb, A. F., and Ghanem, A. E. 2016. Studying the Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Prostate-Related Parameters: A Prospective Single Institutional Study. *Prostate International*. pp 1-4.
- Ellis, H. 2005. Anatomy of the Kidney and Ureter. *Surgery*. 23(3): 99-101.
- Eroschenko, V. P. 2016. Atlas Histologi diFiore dengan Korelasi Fungsional. Edisi 12. Halaman 495-7.
- Farrant, M. and Page, S. T. 2018. Androgens and Benign Prostatic Hiperplasia. *Encyclopedia of Endocrine Disease*. 1: 1-9.
- Fatimah, R. N. 2015. Diabetes Melitus Tipe 2. *Journal Majority*. 4(5): 93-101.
- Gerber, G. S., Goldfischer, E. R., Karrison, T. G., and Bales, G. T. 1997. Serum Creatinine Measurements in Men with Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *Urology*. 49: 697-702.
- Gómez, J. C. and Lorido, J. C. A. 2018. Clinical Assessment and Treatment of Diabetes in Patients with Chronic Kidney Disease. *Revista Clínica Española*. 218(6):305-15.
- Gowda, S., Desai, P. B., Kulkarni, S. S., Hull, V. V., Math, A. A. K., and Vernekar, S. N. 2010. Markers of Renal Function Tests. *North American Journal of Medical Sciences*. 2(4): 170-3.
- Guyton, A.C., dan J.E. Hall. 2016. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 11. Jakarta: EGC.
- Hallan, S. I., Kwong, D., Vikse, B. E., and Stevens, P. 2010. Use of a Prostate Symptom Score to Identify Men at Risk of Future Kidney Failure: Insights From the HUNT II Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 56 (3): 477-85.
- Hong, S. K., Lee, S. T., Jeong, S. J., Byun, S. S., Hong, Y. K., Park, D. S., Hong, J. Y., Son, J. H., Cheil Kim, C., Jang, S. H., and Lee, S. E. 2009. Chronic Kidney Disease Among Men with Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia. *BJU International*. 105: 1424-8.

- Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI). 2015. Panduan Penatalaksanaan Klinis Pembedaan Prostat Jinak (Benign Prostatic Hiperplasia/BPH). Jakarta: Ikatan Ahli Urologi Indonesia.
- Isselbacher, K. J., Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, and Kasper. 2012. Harrison Prinsip-prinsip Ilmu Penyakit Dalam. Edisi 13. Jakarta: EGC.
- Jiang, M., Strand, D. W., Franco, O. E., Clark, P. E., and Hayward, S. W. 2011. PPAR γ : A Molecular Link between Systemic Metabolic Disease and Benign Prostate Hiperplasia. *International Society of Differentiation*. 82: 220-36.
- Kementrian Kesehatan RI. 2015. Infodatin Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI.
- Kemp, S. F. 2011. The Role of the Pituitary-Growth Hormone-IGF Axis in Glucose Homeostasis. Page 127-39.
- Kocjancic, E. 2018. Benign Prostatic Hiperplasia (BPH). *Encyclopedia of Reproduction*. 4(2): 467-73.
- Koye, D. N., Magliano, D. J., Nelson, R. G., and Pavkov, M. E. 2018. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Advanced Chronic Kidney Disease*. 25 (2): 121-132.
- Kurniawan, I. 2010. Diabetes Melitus Tipe 2 pada Usia Lanjut. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 60(12): 575-83.
- Lee, S., Min, S., Jeong, S., Hong, S., Byun, S., and Lee, S. 2009. Serum Creatinine Measurements in Men with Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *European Urology Supplements*. 8(4):191-283.
- Lim, K. B. 2016. Epidemiology of Benign Prostate Hiperplasia. *Asian Journal of Urology*. Page 1-4.
- McAninch, J. W. and Lue, T. F. 2008. Smith's General Urology. 17th ed. California: McGraw Hill Professional.
- Mescher, A. L. 2011. Histologi Dasar Junqueira, Teks, dan Atlas. Edisi 12. Jakarta: EGC.
- Michel, M. C., Mehlburger, L., Schumacher, H., Bressel, H. U., and Goepel, M. 2000. Effect of Diabetes on Lower Urinary Tract Symptoms in Patients with Benign Prostatic Hiperplasia. *The Journal of Urology*. 163: 1725-9.

- Oelke, M., Hofner, K., Wise, B., Grunewald, V., and Jonas, U. 2002. Increase in Detrusor Wall Thickness Indicates Bladder Outlet Obstruction (BOO) in Men. *World J Urology*. 19: 443-52.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). 2015. Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe2 di Indonesia. Jakarta: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.
- Ponholzer, A., Temml, C., Obermayr, R. P., Rauchenwald, M., and Madersbacher, S. 2006. The Association Between Lower Urinary Tract Symptoms and Renal Function in Men: A Cross-Sectional and 5-Year Longitudinal Analysis. *The Journal Of Urology*. 175: 1398-1402.
- Post, F. A., Wyatt, M., and Mocroft, A. 2010. Biomarkers of Impaired Renal Function. *Current Opinion in HIV and AIDS* .5: 524–30.
- Price, S. A. dan Wilson, L. M. 2013. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Edisi keenam. Jakarta: EGC.
- Purnomo, B. B. 2016. Dasar-dasar Urologi. Edisi ketiga. Malang: CV. Sagung Seto.
- Putra, P. T. K. 2017. Analisis Perbedaan Derajat Keparahan dan Kualitas Hidup Pasien Benign Prostate Hyperplasia Diabetes dengan Benign Prostate Hyperplasia Non-Diabetes. Jember.
- Qu, X., Huang, Z., Meng, X., Zhang, X., Dong, L., and Zhao, X. 2014. Prostate Volume Correlates with Diabetes in Elderly Benign Prostatic Hyperplasia Patients. *International Urology Nephrology*. 46: 499-504.
- Riduwan dan Akdon. 2010. Rumus dan Data dalam Analisis Statistika. Jakarta: Alfabeta.
- Robbins, S. L., Cotran, R. S., dan Kumar, V. 2007. Buku Ajar Patologi. Edisi ketujuh. Jakarta: EGC.
- Roehborn, C. G. 2008. Pathology of Benign Prostatic Hiperplasia (BPH). *International Journal of Impotence Research*. 20: 11-18.
- Rule, A. D., Lieber, M. M., and Jacobsen, S. J. 2005. Is Benign Prostatic Hyperplasia A Risk Factor for Chronic Renal Failure. *The Journal of Urology*. 173: 691-6.
- Sarma, A. V., Burke, J. P., Jacobson, D. J., McGree, M. E., St. Sauver, J., Girman, C. J., Lieber, M M., Herman, W., Macoska, J., Montie, J. E., Jacobsen, S. J. 2008. Associations between Diabetes and Clinical Markers of Benign Prostatic Hyperplasia among Community-Dwelling Black and White Men. *Diabetes Care*. 31 (3): 3476–482.

- Sarma, A. V., Parsons, J. K., Mcvary, K., and Wei, J. T. 2009. Diabetes And Benign Prostatic Hyperplasia/Lower Urinary Tract Symptoms- What Do We Know. *The Journal of Urology*. 182: 32-7.
- Sarma, A. V., St. Sauver, J. L., Hollingsworth, J. M., Jacobson, D. J., McGree, M. E., Dunn, R. L., Lieber, M. M., and Jacobsen, S. J. 2012. Health Outcomes Research Diabetes Treatment and Progression of Benign Prostatic Hyperplasia in Community-dwelling Black and White Men. *Urology*. 79: 102–8.
- Sayyid, R. K. and Fleshner, N. E. 2016. Diabetes Mellitus Type 2: A Driving Force for Urological Complications. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 1112: 1-13.
- Setyaningsih, A., Puspita, D., dan Rosyidi, M. I. 2013. Perbedaan Kadar Ureum & Creatinin Pada Klien yang Menjalani Hemodialisa dengan Hollow Fiber Baru dan Hollow Fiber Re Use di RSUD Ungaran. *Jurnal Keperawatan Medikal Bedah*. 1(1): 15-24.
- Sherwood, L. 2012. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. Jakarta: EGC.
- Siswanto, Susila, dan Suyanto. 2017. Metodologi Penelitian Kombinasi Kualitatif Kuantitatif Kedokteran dan Kesehatan. Klaten: Bosscript.
- Smeltzer, S.C. dan Bare, B.G. 2002. Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah. Edisi 3. Volume 2. Jakarta: EGC.
- Stamatiou, K., Lardas, M., Kostakos, E., Koutsonasios, V., and Michail, E. 2009. The Impact of Diabetes Type 2 in the Pathogenesis of Benign Prostatic Hiperplasia. *Advances in Urology*. doi:10.1155/2009/818965.
- Suryawan, D. G. A., Arjani, I. A. M. S., dan Sudarmanto, I. G. 2016. Gambaran Kadar Ureum dan Kreatinin Serum pada Pasien Gagal Ginjal Kronis yang Menjalani Terapi Hemodialisis di RSUD Sanjiwani Gianyar. *Meditory*. 4(2): 145-53.
- Universitas Jember. 2016. Pedoman Penulisan Karya Ilmiah. Jember: Badan Penerbit Universitas Jember.
- Verdiansah. 2018. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. *CKD-237*. 432(2): 148-54.

Lampiran 3.1**LEMBAR PENJELASAN KEPADA CALON SAMPEL**

Identitas Penelitian

Peneliti : Achmad Dana Firmanjaya / 152010101126

Fakultas : Pendidikan Dokter

Judul : Pengaruh Diabetes Mellitus Tipe 2 terhadap Fungsi Ginjal pada Pasien
Benign Prostatic Hyperplasia

Tujuan : Mengetahui tingkat keparahan gejala kencing pasien pembesaran prostat dengan riwayat penyakit diabetes berhubungan dengan kondisi fungsi ginjal

Manfaat : Memberi pengetahuan serta kesadaran dalam upaya terapi maupun pendekatan bagi penderita pembesaran prostat yang disertai dengan riwayat penyakit diabetes dalam memperbaiki kualitas hidupnya

Anda termasuk pasien yang memenuhi syarat, oleh karena itu peneliti meminta Anda untuk menjadi sukarelawan dalam penelitian yang akan dilakukan. Apabila Anda bersedia ikut serta dalam penelitian ini, Anda akan diminta untuk mengisi dan menandatangani lembar persetujuan serta mengikuti prosedur penelitian ini dengan mengisi lembar identitas dan menjawab 8 pertanyaan berkaitan dengan keluhan kencing. Penelitian ini tidak menimbulkan resiko yang membahayakan bagi Anda. Anda akan mendapatkan kompensasi untuk waktu yang telah Anda luangkan. Anda akan mendapatkan manfaat berupa informasi derajat pembesaran prostat berdasarkan keluhan kencing Anda.

Anda bebas menolak untuk ikut dalam penelitian ini. Apabila Anda telah memutuskan untuk ikut, Anda juga bebas untuk mengundurkan diri setiap saat. Apabila Anda tidak mengikuti instruksi yang diberikan oleh peneliti, Anda dapat dikeluarkan setiap saat dari penelitian ini. Semua data penelitian ini akan diperlakukan secara rahasia sehingga tidak memungkinkan orang lain

menghubungkan dengan Anda. Semua berkas yang mencantumkan identitas, hanya digunakan untuk pengolahan data dan apabila penelitian ini selesai data milik responden akan dimusnahkan.

Anda akan diberi kesempatan untuk menanyakan semua hal yang belum jelas sehubungan dengan penelitian ini. Bila sewaktu-waktu Anda membutuhkan penjelasan, Anda dapat menghubungi Achmad Dana Firmanjaya, mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada nomor 085606859081



Lampiran 3.2**LEMBAR PERSETUJUAN MENJADI RESPONDEN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Alamat :

Menyatakan bersedia untuk menjadi subyek penelitian dari :

Nama : Achmad Dana Firmanjaya

Fakultas : Kedokteran Universitas Jember

Pembimbing : 1. dr. Pulong Wijang Pralampita, Ph. D

2. dr. Nindya Shinta Rumastika, M. Ked., Sp. T.H.T- KL

Dengan judul penelitian “Pengaruh Diabetes Mellitus Tipe 2 terhadap Fungsi Ginjal pada Pasien *Benign Prostatic Hyperplasia*”. Semua penjelasan telah disampaikan kepada saya dan semua pertanyaan saya telah dijawab oleh peneliti. Saya mengerti bahwa bila masih memerlukan penjelasan, saya akan mendapat jawaban dari peneliti. Dengan menandatangani formulir ini, saya setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian ini.

Demikian secara sukarela dan tanpa unsur paksaan dari siapapun, saya bersedia berperan serta dalam penelitian ini.

No Responden :..... Tanggal/Bulan/Tahun :.....

Tanda Tangan Saksi

Tanda Tangan Responden

(.....)

(.....)

Lampiran 3.3**BERITA ACARA RESPONDEN**

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bersedia turut berpartisipasi sebagai responden dalam penelitian yang dilakukan oleh mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang diberi judul “Pengaruh Diabetes Mellitus Tipe 2 terhadap Fungsi Ginjal pada Pasien *Benign Prostatic Hyperplasia*”. Tanda tangan saya menunjukkan bahwa saya telah diberi informasi dan memutuskan untuk berpartisipasi dalam penelitian ini.

Tanggal/Bulan/Tahun :

Nama :

No. Responden :
(diisi peneliti)

Tanda Tangan :

Lampiran 3.4Kuisisioner IPSS (*International Prostate Symptom Score*)

No. Responden:.....

Tanggal/Bulan/Tahun :.....

No	Dalam 1 Bulan Terakhir	Tidak pernah	Kurang dari sekali dalam lima kali	Kurang dari setengah	Kadang-kadang (sekitar 50%)	Lebih dari setengah	Hampir selalu	Skor
1	Seberapa sering Anda merasa masih ada sisa selesai kencing?	0	1	2	3	4	5	
2	Seberapa sering Anda harus kembali kencing dalam waktu kurang dari 2 jam setelah selesai kencing?	0	1	2	3	4	5	
3	Seberapa sering kencing Anda terputus-putus?	0	1	2	3	4	5	
4	Seberapa sering Anda merasa sulit untuk menahan kencing Anda?	0	1	2	3	4	5	
5	Seberapa sering pancaran kencing Anda lemah?	0	1	2	3	4	5	
6	Seberapa sering Anda harus mengejan untuk mulai kencing?	0	1	2	3	4	5	
		Tidak pernah	1 kali	2 kali	3 kali	4 kali	5 kali atau lebih	
7	Seberapa sering Anda harus bangun untuk kencing, sejak mulai tidur malam hari hingga bangun	0	1	2	3	4	5	

	di pagi hari?							
TOTAL IPSS SKOR (Pertanyaan 1-7):								
TOTAL SKOR: 0-7 Gejala Ringan; 8-19 Gejala Sedang; 20-35 Gejala Berat								
No	Kualitas Hidup	Senang sekali	Senang	Pada umumnya puas	Campur : antara puas dan tidak	Pada umumnya tidak puas	Tidak senang	Buruk sekali
1	Seandainya Anda harus menghabiskan sisa hidup dengan fungsi kencing seperti saat ini, bagaimana perasaan Anda?	0	1	2	3	4	5	6
Skor kualitas hidup:								

Lampiran 3.5

Peretujuan Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI

UNIVERSITAS JEMBER

KOMISI ETIK PENELITIAN

Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember
68121 – Email : fk_unej@telkom.net

KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK

ETHICAL APPROVA

Nomor : t. 275 /H25.1.11/KE/2018

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

PENGARUH DIABETES MELLITUS TIPE 2 TERHADAP FUNGSI GINJAL PADA PASIEN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Nama Peneliti Utama : Achmad Dana Firmanjaya.
Name of the principal investigator

NIM : 152010101126

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Name of institution

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
And approved the above mentioned proposal.

Jember, 08 - 01 - 2019
Ketua Komisi Etik Penelitian

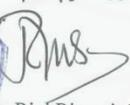
dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Tanggapan Anggota Komisi Etik

(Diisi oleh Anggota Komisi Etik, berisi tanggapan sesuai dengan butir-butir isian diatas dan telaah terhadap Protokol maupun dokumen kelengkapan lainnya)

Review Proposal :

- ~ Subjek penelitian menanda tangani informed consent
- ~ Saran adanya kompensasi bagi subjek penelitian
- ~ Penelitian mendapat ijin dari institusi tempat penelitian
- ~ Hasil penelitian disampaikan / dilaporkan pd institusi tempat penelitian
- ~ Penelitian dapat dilanjutkan, dengan melengkapai
 - a. lembar informed :
 - ditulis dan disampaikan pd subjek penelitian menggunakan bahasa awam bukan bahasa medis.
 - ~ berisi identitas peneliti
 - ~ berisi = tujuan penelitian, prosedur penelitian yang akan dijalani oleh subjek penelitian, keuntungan / manfaat bagi subjek penelitian, komplikasi / efek samping yg mungkin terjadi pd subjek penelitian, kontak perna peneliti.
 - b. lembar persetujuan, dilengkapi
 - Ura / jenis kelamin / pekerjaan / no. kependudukan
 - tanda tangan saksi

Jember, 12-12-2018
 Revisi

 Nama: dr. Rini Riyanti, Sp.PK

~ Peneliti menjaga kerahasiaan data rekam medis.

Lampiran 3.6

Persetujuan Penelitian Rumah Sakit Bina Sehat Jember



Jember, 17 November 2018

Nomor : 1725/RSBS/XI/2018
 Lamp : -
 Perihal : Balasan Penelitian

Kepada Yth
Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran
Universitas Jember
 Di Tempat

Dengan hormat,
 Menunjuk surat sebelumnya Nomor : 2053/UN25.1.11/LT/2018 tanggal 28 September 2018 perihal Permohonan Ijin Studi Pendahuluan di Rumah Sakit Bina Sehat dengan Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember sebagai berikut:

No	Nama	NIM	Judul Skripsi
1	Achmad Dana Firmanjaya	152010101126	Pengaruh Diabetes Melitus Tipe 2 terhadap Fungsi Ginjal pd Pasien Benign Prostatic Hiperplasia

Pada prinsipnya kami menyetujui dilaksanakannya perihal tersebut diatas dengan syarat mengikuti ketentuan biaya dan tata tertib yang berlaku.

Demikian untuk menjadikan maklum dan terima kasih atas perhatiannya.

Hormat kami,
 RS Bina Sehat Jember

drg. Yunita Puspita Sari P., M.Kes
 Direktur

Tindakan :

1. Arsip

Lampiran 3.7

Persetujuan Penelitian Rumah Sakit Paru Jember



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR
DINAS KESEHATAN
RUMAH SAKIT PARU JEMBER

Jl. Nusa Indah No. 28 Telp/Fax (0331) 411781/ (0331) 421078 Jember 68118

Jember, 10 Desember 2018

Nomor : 074 / 3637 / 102.6 / 2018
Lampiran : -
Perihal : Ijin Penelitian

Kepada Yth.
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember
di
Tempat

Sehubungan dengan surat Saudara, Perihal sebagaimana tersebut diatas, atas nama Achmad Dana Firmanjaya, Nim 152010101126, dengan judul penelitian : Pengaruh Diabetes Melitus Tipe 2 terhadap Fungsi Ginjal pada Pasien Benign Prostatic Hiperplasia, dengan ini kami sampaikan bahwa kami **MENYETUJUI/TIDAK KEBERATAN** untuk melaksanakan penelitian dimaksud, dengan ketentuan bahwa pelaksanaan penelitian dilakukan sesuai dengan ketentuan yang berlaku di RS Paru Jember.

Demikian untuk menjadi periksa, atas perhatiannya disampaikan terima kasih.

↳ Direktur Rumah Sakit Paru Jember,



dr. Nur Siti Maimunah, M.Si
NIP. 19620511 199003 2 004

Lampiran 4.1

Hasil Tabel Observasi BPH non Diabetes

No Resp	Rekam Medis	Usia (th)	BB (kg)	IPSS	Derajat IPSS	Scr (mg/dl)	Volume Prostat (cc)	GDA	Nefrektomi	HT
01-01	334679	51	56	11	2	1,37	34	Normal	Tidak	Tidak
01-02	028552	61	63	14	2	0,63	36	Normal	Tidak	Tidak
01-04	237523	62	67	14	2	0,84	25	Normal	Tidak	Tidak
01-07	185905	63	65	11	2	1,29	79	Normal	Tidak	Tidak
01-08	276700	76	43,5	2	1	0,61	23	Normal	Tidak	Tidak
01-11	318792	65	76	10	2	0,65	28	Normal	Tidak	Tidak
01-12	341381	58	56	16	2	1,14	30	Normal	Tidak	Tidak
01-13	329096	72	58,5	1	1	0,87	45	Normal	Tidak	Tidak
01-14	339464	80	67,5	3	1	1,03	60	Normal	Tidak	Tidak
01-15	138387	70	57	13	2	0,79	26	Normal	Tidak	Tidak
01-16	129928	65	79,5	13	2	0,97	105	Normal	Tidak	Tidak
01-18	172972	58	53	9	2	0,85	31	Normal	Tidak	Tidak
01-19	228691	67	67	6	1	1,7	41	Normal	Tidak	Tidak
01-21	348250	65	55	8	2	0,78	48	Normal	Tidak	Tidak
01-22	322359	69	42	6	1	1,08	109	Normal	Tidak	Tidak
01-24	135862	66	57	2	1	0,65	50	Normal	Tidak	Tidak
01-25	314691	86	45	9	2	1,41	81	Normal	Tidak	Tidak
01-26	102653	63	80	11	2	0,71	22	Normal	Tidak	Tidak
01-27	324156	82	38	10	2	0,63	28	Normal	Tidak	Tidak
01-31	340789	61	48	16	2	1,07	74	Normal	Tidak	Tidak
01-34	344153	64	45	7	1	1,22	80	Normal	Tidak	Tidak
02-21	15003912	65	70	24	3	0,7	51	Normal	Tidak	Tidak

Hasil Tabel Observasi BPH Diabetes

No Resp	Rekam medis	Usia (th)	BB (kg)	IPSS	Derajat IPSS	Scr (mg/dl)	Volume Prostat (cc)	GDA	Nefrektomi	HT
01-05	331375	63	66	8	2	1,56	74	213	Tidak	Tidak
01-06	140498	76	67	13	2	2,22	38	169	Tidak	Tidak
01-09	235622	62	58	12	2	0,91	50	205	Tidak	Tidak
02-01	245259	84	49	26	3	1,09	60	234	Tidak	Tidak
02-03	250749	69	61	28	3	1,45	155	163	Tidak	Tidak
02-04	303834	74	90	10	2	0,96	45	262	Tidak	Tidak
02-05	287642	71	62	10	2	0,7	40	220	Tidak	Tidak
02-06	348221	72	54	13	2	0,96	59	235	Tidak	Tidak
02-07	353516	70	53	20	3	3	42	210	Tidak	Tidak
02-11	315495	61	55	17	2	0,91	55	360	Tidak	Tidak
02-14	16000262	69	48	20	3	1,2	53	344	Tidak	Tidak
02-15	06004691	78	50	15	2	0,8	48,5	218	Tidak	Tidak
02-16	16001374	69	54	20	3	0,9	53	200	Tidak	Tidak
02-17	16001506	68	59	23	3	1,7	60	210	Tidak	Tidak
02-18	16004972	75	60	20	3	0,8	50,88	207	Tidak	Tidak
02-19	16005317	63	58	25	3	1,3	159,8	209	Tidak	Tidak
02-20	17004740	63	60	27	3	3,2	67,6	270	Tidak	Tidak
02-22	17000042	70	68	21	3	1,8	43	331	Tidak	Tidak
02-23	15004380	67	52	23	3	1,7	37,7	524	Tidak	Tidak
02-24	17005150	67	53	19	2	1	59	284	Tidak	Tidak
02-25	18001827	69	56	18	2	0,8	65	242	Tidak	Tidak
02-26	18005131	68	55	19	2	0,9	50,88	237	Tidak	Tidak

Lampiran 4.2

Hasil Pengolahan Data dengan SPSS

1. Perbedaan kreatinin serum pada pasien BPH non DM dan BPH DM

Ranks				
	Status DM	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kreatinin serum	Non DM	22	17.93	394.50
	DM	22	27.07	595.50
	Total	44		

Test Statistics ^a	
	Kreatinin serum
Mann-Whitney U	141.500
Wilcoxon W	394.500
Z	-2.360
Asymp. Sig. (2-tailed)	.018

a. Grouping Variable: status dm

2. Perbedaan volume prostat pada pasien BPH non DM dan BPH DM

Ranks				
	Status DM	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Volume Prostat	Non DM	22	19.11	420.50
	DM	22	25.89	569.50
	Total	44		

Test Statistics ^a	
	Volume Prostat
Mann-Whitney U	167.500
Wilcoxon W	420.500
Z	-1.749
Asymp. Sig. (2-tailed)	.080

a. Grouping Variable: status dm

3. Perbedaan derajat IPSS pada pasien BPH non DM dan BPH DM

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
DM Non DM * Derajat	44	100.0%	0	0.0%	44	100.0%

DM Non DM * Derajat IPSS Crosstabulation

Count

		Derajat			Total
		Ringan	Sedang	Berat	
DM Non DM	Non DM	7	14	1	22
	DM	0	11	11	22
Total		7	25	12	44

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	15.693 ^a	2	.000
Likelihood Ratio	19.816	2	.000
Linear-by-Linear Association	15.323	1	.000
N of Valid Cases	44		

a. 2 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.50.

4. Hubungan antara usia dengan volume prostat pada pasien BPH non DM

			Usia	Volume Prostat
Spearman's rho	Usia	Correlation Coefficient	1.000	.144
		Sig. (2-tailed)	.	.522
		N	22	22
	Volume Prostat	Correlation Coefficient	.144	1.000
		Sig. (2-tailed)	.522	.
		N	22	22

5. Hubungan antara usia dengan volume prostat pada pasien BPH DM

			Usia	Volume Prostat
Spearman's rho	Usia	Correlation Coefficient	1.000	-.384
		Sig. (2-tailed)	.	.077
		N	22	22
	Volume Prostat	Correlation Coefficient	-.384	1.000
		Sig. (2-tailed)	.077	.
		N	22	22

6. Hubungan antara volume prostat dan kreatinin serum pada pasien BPH non DM

			Volume prostat	Kreatinin serum
Spearman's rho	Volume prostat	Correlation Coefficient	1.000	.528*
		Sig. (2-tailed)	.	.012
		N	22	22
	Kreatinin serum	Correlation Coefficient	.528*	1.000
		Sig. (2-tailed)	.012	.
		N	22	22

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

7. Hubungan antara volume prostat dan kreatinin serum pada pasien BPH DM

			Kreatinin serum	Volume prostat
Spearman's rho	Kreatinin serum	Correlation Coefficient	1.000	.066
		Sig. (2-tailed)	.	.771
		N	22	22
	Volume prostat	Correlation Coefficient	.066	1.000
		Sig. (2-tailed)	.771	.
		N	22	22

8. Hubungan antara volume prostat dengan derajat IPSS pada pasien BPH non DM

			Volume prostat	Derajat IPSS
Spearman's rho	Volume prostat	Correlation Coefficient	1.000	-.183
		Sig. (2-tailed)	.	.415
		N	22	22
	Derajat IPSS	Correlation Coefficient	-.183	1.000
		Sig. (2-tailed)	.415	.
		N	22	22

9. Hubungan antara volume prostat dengan derajat IPSS pada pasien BPH DM

			Volume prostat	Derajat ipss
Spearman's rho	Volume prostat	Correlation Coefficient	1.000	.158
		Sig. (2-tailed)	.	.483
		N	22	22
	Derajat IPSS	Correlation Coefficient	.158	1.000
		Sig. (2-tailed)	.483	.
		N	22	22

10. Hubungan antara kreatinin serum dan derajat IPSS pada pasien BPH non DM

			Kreatinin serum	Derajat IPSS
Spearman's rho	Kreatinin serum	Correlation Coefficient	1.000	-.154
		Sig. (2-tailed)	.	.495
		N	22	22
	Derajat IPSS	Correlation Coefficient	-.154	1.000
		Sig. (2-tailed)	.495	.
		N	22	22

11. Hubungan antara kreatinin serum dan derajat IPSS pada pasien BPH DM

			Kreatinin serum	Derajat IPSS
Spearman's rho	Kreatinin serum	Correlation Coefficient	1.000	.474*
		Sig. (2-tailed)	.	.026
		N	22	22
	Derajat IPSS	Correlation Coefficient	.474*	1.000
		Sig. (2-tailed)	.026	.
		N	22	22

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Lampiran 4.3

Dokumentasi Penelitian

