

Hubungan Gaya Hidup dengan *Benign Prostatic Hyperplasia*: Kajian Pustaka

Yusran Nur Muwafiq*, Budiman, Tomy Muhamad Seno Utomo

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*yusronmuwafiq@gmail.com,
tomyseno@gmail.com

budiman.ikm.fkunisba@gmail.com

Abstract. Lifestyle and age are risk factors for prostate gland disorders in men. Disorders of the prostate gland are influenced by lifestyle, one of which is benign prostatic hyperplasia which is a common health problem that increases with age in men and is heavily influenced by unhealthy lifestyle factors. The purpose of this Scoping Review is to determine the relationship of lifestyle risk factors with the occurrence of benign prostatic hyperplasia and to analyze what lifestyles can be a risk factor for increasing benign prostatic hyperplasia based on research articles in the Springer Link, ProQuest, Science Direct, and Media Neliti databases. The research method is to collect research data last 10 years regarding the relationship lifestyle with benign prostatic hyperplasia. The results of the scoping review show that the lifestyle risk factors studied are metabolic syndrome, including being overweight, diabetes mellitus and hypertension, then low physical activity, low fiber food intake, and cigarette consumption can increase the risk of benign prostatic hyperplasia. With this research, it is hoped that it can be a preventive action effort regarding lifestyle factors that can increase the occurrence of BPH in the elderly.

Keywords: *Lifestyle, Risk factors, Benign Prostatic Hyperplasia.*

Abstrak. Gaya hidup dan usia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya gangguan kelenjar prostat pada laki-laki. Gangguan kelenjar prostat yang dipengaruhi oleh gaya hidup salah satunya yaitu *benign prostatic hyperplasia* yang merupakan masalah kesehatan umum yang meningkat seiring dengan bertambahnya usia pada laki-laki dan banyak dipengaruhi oleh faktor gaya hidup yang tidak sehat. Tujuan *Scoping Review* ini adalah untuk mengetahui hubungan faktor risiko gaya hidup dengan terjadinya *benign prostatic hyperplasia* serta menganalisis gaya hidup apa saja yang dapat menjadi faktor risiko meningkatnya *benign prostatic hyperplasia* berdasarkan artikel penelitian pada *database Springer Link, ProQuest, Science Direct, dan Media Neliti*. Metode penelitian dilakukan dengan mengumpulkan data penelitian 10 tahun terakhir mengenai hubungan gaya hidup dengan *benign prostatic hyperplasia*. Hasil dari *scoping review* menunjukkan bahwa faktor risiko gaya hidup yang diteliti yaitu sindroma metabolik, meliputi kelebihan berat badan, diabetes mellitus dan hipertensi, kemudian aktivitas fisik yang rendah, asupan makanan yang rendah serat serta konsumsi rokok dapat meningkatkan risiko terjadinya *benign prostatic hyperplasia*. Dengan penelitian diharap dapat menjadi upaya tindakan preventif mengenai faktor gaya hidup yang dapat meningkatkan terjadinya BPH pada lansia.

Kata Kunci: *Gaya hidup, Faktor risiko, Benign Prostatic Hyperplasia.*

A. Pendahuluan

Peningkatan angka harapan hidup telah meningkatkan jumlah penyakit *degenerative* pada lansia, diantaranya adalah *benign prostatic hyperplasia*. Lebih dari 50% pria dewasa hingga lanjut usia dapat mengalami gangguan pembesaran kelenjar prostat yg dikenal sebagai BPH.

Benign Prostatic Hiperplasia didefinisikan sebagai proliferasi dari sel stroma pada organ prostat, yang dapat menyebabkan perbesaran pada kelenjar prostat. Insiden BPH hanya terjadi pada laki-laki (berdasar struktur anatomi), dan mempunyai kaitan erat dengan penuaan yang ditandai dengan timbulnya gejala pertama kali pada usia lebih dari 40 tahun. Meskipun BPH bukan suatu kelainan yang mengancam jiwa, BPH merupakan manifestasi klinis dari *lower urinary tract symptoms* (LUTS) yang dapat mengurangi kualitas hidup penderita. Di dunia BPH terjadi pada sekitar 70% pria di atas usia 60 tahun. Angka ini akan meningkat hingga 90% pada pria berusia di atas 80 tahun. Sedangkan di Indonesia BPH merupakan penyakit tersering kedua pada penyakit kelenjar prostat, dan memiliki risiko pada laki-laki yang berumur lebih dari 50 tahun sebesar 6,24 kali lebih besar dibanding dengan laki-laki yang berumur kurang dari 50 tahun.

Faktor risiko yang berperan dalam kejadian penyakit BPH cukup beragam baik dari faktor yang tidak dapat diubah maupun yang dapat diubah. Genetika, usia, dan geografi merupakan faktor yang tidak dapat diubah, sedangkan faktor yang dapat diubah pada penyakit *benign prostatic hyperplasia* adalah gaya hidup. Pada penelitian sebelumnya yang terkait faktor risiko BPH yang paling utama adalah usia, genetika, dan hormon steroid seks.

Studi epidemiologi terbaru telah mengungkapkan bahwa, sebagian besar faktor gaya hidup yang terkait dengan metabolisme termasuk obesitas, glukosa darah, olahraga, diet, merokok dan konsumsi alkohol juga berkontribusi besar pada perkembangan BPH. Gaya hidup penting untuk diamati karena dapat menunjukkan adanya jalur yang dapat dimodifikasi untuk BPH yang mungkin menunjukkan target baru untuk pencegahan dan pengobatan.

B. Metodologi Penelitian

Metode penelitian dilakukan dengan mengumpulkan data penelitian 10 tahun terakhir mengenai hubungan gaya hidup dengan *benign prostatic hyperplasia*. Hasil dari *scoping review* menunjukkan bahwa faktor risiko gaya hidup yang diteliti yaitu sindroma metabolik, meliputi kelebihan berat badan, diabetes mellitus dan hipertensi, kemudian aktivitas fisik yang rendah, asupan makanan yang rendah serat serta konsumsi rokok dapat meningkatkan risiko terjadinya *benign prostatic hyperplasia*. Dengan penelitian diharap dapat menjadi upaya tindakan preventif mengenai faktor gaya hidup yang dapat meningkatkan terjadinya BPH pada lansia.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Benign Prostatic Hyperplasia

Definisi

Benign Prostatic Hyperplasia adalah tumor jinak yang mengacu pada proliferasi sel stroma dan epitel di zona transisi prostat (disekitar uretra) dan dapat menyebabkan kompresi uretra serta perkembangan *Bladder Outflow Obstruction* (BOO) yang merupakan penyebab umum *Lower Urinary Tract Symptoms* (LUTS) pada pria. Pria dengan BPH dapat mengalami ketidaknyamanan saat buang air kecil dan dapat mengalami komplikasi berupa infeksi saluran kemih berulang (ISK) dan gagal ginjal. Pada BPH, proliferasi sel menyebabkan peningkatan volume prostat dan peningkatan tonus otot polos stroma.

Benign prostatic hyperplasia adalah kondisi prostat tidak ganas yang paling umum berkembang seiring dengan penuaan. Meski tidak mengancam nyawa, manifestasi klinisnya berupa LUTS dapat menurunkan kualitas hidup pasien secara signifikan. *Benign Prostatic Hyperplasia* berhubungan mengakibatkan penurunan kadar hormon pada pria akibat proses penuaan, terutama adalah hormon testosteron. Hormon testosteron dalam kelenjar prostat ini akan diubah menjadi dihidrotestosteron (DHT). Kemudian DHT inilah yang secara kronis akan merangsang kelenjar prostat sehingga dapat membesar.

Epidemiologi

Studi klinis epidemiologi telah dilakukan di seluruh dunia selama 20 tahun terakhir, prevalensi BPH klinis tetap sulit ditentukan. Prevalensi pria dengan diagnosis BPH pada usia 50 tahun, sekitar 50%. Pada 80 tahun, 90% pria didiagnosis, dan prevalensi terbesar terjadi di antara pria berusia 70 hingga 79 tahun. *Benign prostatic hyperplasia* secara histologis tidak ditemukan pada pria di bawah usia 30 tahun tetapi kejadiannya meningkat seiring bertambahnya usia, mencapai puncaknya pada dekade kesembilan. Pada usia tersebut, BPH ditemukan pada 88% sampel histologis.

Di Amerika Serikat, penelitian menunjukkan prevalensi BPH setinggi 70% pada mereka yang berusia 60 hingga 69 tahun dan lebih dari 80% pada mereka yang berusia di atas 70 tahun. Dan menunjukkan 56% pria berusia antara 50 tahun hingga 79 tahun telah melaporkan timbulnya gejala. Hal ini didukung oleh penelitian lain yang telah menunjukkan peningkatan volume prostat seiring dengan bertambahnya usia yakni 2% menjadi 2,5% peningkatan ukuran per tahunnya. Penelitian internasional telah menunjukkan bahwa populasi barat memiliki volume prostat yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang berasal dari Asia Tenggara.

Etiologi

Etiologi BPH terjadi di zona transisi prostat, di mana sel-sel stroma dan epitel berinteraksi. Pertumbuhan sel-sel ini dipengaruhi oleh hormon seks dan respons sitokin. *Benign prostatic hyperplasia* muncul sebagai akibat hilangnya homeostasis antara proliferasi dan kematian sel, yang mengakibatkan ketidakseimbangan yang mendukung proliferasi seluler. Androgen testis berkaitan erat dalam proses perkembangan BPH dan dianggap sebagai mediator utama hiperplasia prostat, disertai dengan DHT yang berinteraksi langsung dengan epitel prostat dan stroma. Testosteron yang diproduksi di testis akan diubah menjadi DHT oleh *5-alpha-reductase* dalam sel stroma prostat dan menyumbangkan 90% dari total androgen prostat.

Sitokin juga berkontribusi pada pembesaran prostat dengan memicu respons inflamasi dan menginduksi faktor pertumbuhan epitel. Saat kondisi prostat membesar karena hiperplasia, bagian uretra yang melewati prostat akan terkompresi, yang akhirnya mengganggu aliran keluar urin dan menyebabkan gejala obstruktif. Hal ini akan berkembang menjadi hiperaktivitas kandung kemih, peradangan, dan distensi saat sel otot polos kandung kemih membesar untuk mempertahankan aliran urin sebagai respons terhadap resistensi dari obstruksi prostat. Perubahan ini dapat menyebabkan stres oksidatif dan pembentukan radikal bebas, serta perubahan pada saraf alfa-adrenergik kandung kemih yang menyebabkan gejala penyimpanan sebagai manifestasi klinis pada BPH.

Patogenesis

Perkembangan dari *lower urinary tract symptoms* dan *bladder outflow obstruction* pada pria dengan BPH dapat disebabkan oleh komponen statis dan dinamis. Obstruksi statis merupakan akibat langsung dari pembesaran prostat yang mengakibatkan kompresi periuretra dan obstruksi saluran keluar kandung kemih. Kompresi periuretra membutuhkan peningkatan tekanan berkemih untuk mengatasi hambatan pada aliran. Pembesaran prostat mendistorsi saluran keluar kandung kemih yang menyebabkan *flow obstruction*.

Komponen dinamis termasuk ketegangan pada otot polos prostat (maka perlu penggunaan *inhibitor 5-alpha reductase* untuk mengurangi volume prostat dan *alpha-blocker* untuk mengendurkan otot polos). Hal ini juga dijelaskan dengan penurunan kolagen dan elastisitas pada uretra prostat pada pria dengan BPH, yang selanjutnya dapat memperburuk *bladder outflow obstruction* karena hilangnya kekuatan disertai peningkatan resistensi.

Histopatologi

Pemeriksaan histologis menunjukkan bahwa BPH merupakan proses hiperplastik dengan peningkatan jumlah sel secara histologi (*hyperplasia*) yang terjadi baik di zona *periurethral* maupun transisi. Studi histologis telah menunjukkan terjadinya proliferasi pada kelenjar dan

stroma. Secara khusus, zona periuretra menunjukkan nodul stroma, sedangkan proliferasi nodular kelenjar terlihat dalam zona transisi.

Manifestasi Klinis

Gejala BPH seringkali berupa LUTS yang dapat dikelompokkan menjadi dua kategori utama yaitu gejala iritasi (*storage symptoms*) dan gejala obstruksi (*voiding symptoms*) (Tabel 1). Pada umumnya pria memiliki sedikit gejala ini pada fase awal BPH, akan tetapi gejala ini dapat menjadi lebih luas seiring dengan bertambahnya usia dan perkembangan penyakit.

<i>Storage Symptoms</i>	<i>Voiding Symptoms</i>
<i>Urinary frequency</i>	<i>Difficulty initiating urinary stream</i>
<i>Urinary urgency</i>	<i>Urinary hesitancy</i>
<i>Urinary incontinence</i>	<i>Straining to void</i>
<i>Nocturia</i>	<i>Decreased urinary flow</i>
<i>Dysuria</i>	<i>Intermittency</i>
	<i>Dribbling</i>
	<i>Incomplete bladder emptying</i>

Tabel 1. Gejala *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH)

Pemeriksaan dan Diagnosis

Diagnosis BPH secara eksklusif. Ketika pria berusia di atas 50 tahun mengeluhkan gejala saluran kemih bagian bawah, tes berikutnya yang dapat digunakan untuk menyingkirkan semua kemungkinan penyebab lain sebelum mengarah pada diagnosis BPH adalah sebagai berikut:

1. Riwayat
Diajukan pertanyaan khusus tentang gejala penyimpanan dan berkemih, serta penggunaan diuretik yang mungkin menjelaskan gejala yang dialami pasien. *American Urological Association Symptom Index* (AUASI) dan *International Prostate Symptom Score* (IPSS) adalah kuesioner subjektif yang dapat digunakan untuk membantu mengevaluasi gejala saluran kemih bagian bawah dan pengaruhnya pada pasien yang menderita BPH.
2. Pemeriksaan colok dubur
Dilakukan untuk menilai ukuran, bentuk, serta konsistensi kelenjar prostat. Prostat yang membesar.
3. Tingkat *Prostate specific antigen* (PSA)
Kadar PSA 1,5 ng / mL sering menunjukkan BPH. Namun, nilai ini sangat bervariasi dan dapat berfluktuasi berdasarkan usia pasien, ras, pengobatan, atau kondisi saluran kemih yang komorbid.
4. Urinalisis
Urinalisis direkomendasikan sebagai langkah utama untuk menyingkirkan adanya ISK, prostatitis, sistolitiasis, nefrolitiasis, kanker ginjal, dan kanker prostat sebagai penyebab gejala saluran kemih bagian bawah.
5. *Voiding diaries*
Mendokumentasikan waktu kosong, *volume voided*, dan aktivitas terkait (seperti asupan cairan) dalam buku harian *voiding* dapat membantu dalam diagnosis BPH, terutama pada pasien dengan frekuensi kencing.
6. Mengukur volume sisa *postvoid*
Pengukuran volume sisa *postvoid* direkomendasikan untuk pasien dengan gejala sedang atau berat, yang ditentukan dengan AUASI atau IPSS yang memiliki skor 8 atau lebih besar.
7. USG prostat

Ultrasonografi (USG) transabdominal atau transrektal prostat juga dapat dilakukan untuk mengevaluasi secara akurat ukuran, bentuk, anatomi, dan potensi patologi prostat dengan cara yang praktis dan juga hemat biaya. USG transabdominal juga dapat menilai kandung kemih dan sisa urin *postvoid*, yang mungkin berkontribusi pada gejala pasien.

8. *Blood urea nitrogen* (BUN) dan serum kreatinin
Farmakologis (Tabel 2) dan bedah telah disepakati untuk mengobati BPH, dengan tujuan untuk memperbaiki gejala pasien dan kualitas hidup disertai dengan memperlambat perkembangan penyakit dan mengurangi adanya komplikasi. Keputusan pengobatan didasarkan pada tingkat keparahan kondisi.

Penatalaksanaan

Bentuk intervensi farmakologis (Tabel 2) dan bedah telah disepakati untuk mengobati BPH,

Obat	Rekomendasi	Efek samping
Alpha-adrenergic antagonists terazosin, alfuzosin, doxazosin, silodosin, tamsulosin	Lini pertama	Kelelahan, sakit kepala, pusing, hipotensi, <i>syncope</i> , mata kering, mulut kering, hidung tersumbat, disfungsi ereksi, disfungsi ejakulasi

dengan tujuan untuk memperbaiki gejala pasien dan kualitas hidup disertai dengan memperlambat perkembangan penyakit dan mengurangi adanya komplikasi. Keputusan pengobatan didasarkan pada tingkat keparahan kondisi.

Tabel 2. Pengobatan BPH dan Efek Samping

5-alpha-reductase inhibitors finasteride, dutasteride	Lini pertama atau tambahan	Disfungsi ereksi, disfungsi ejakulasi, kehilangan libido, <i>ginekomastia</i>
PDE-5 inhibitor tadalafil	Lini pertama untuk BPH dan disertai disfungsi ereksi. sebagai monoterapi BPH	Sakit kepala, hidung tersumbat, gangguan pencernaan, sakit punggung.
Anticholinergics darifenacin, solifenacin, trospium chloride, oxybutynin, tolterodine, fesoterodine	Tambahan terapi	Sakit kepala, mata kering, mulut kering, dispepsia, sembelit

Gaya Hidup

Definisi

Gaya hidup adalah cara yang digunakan oleh orang, kelompok maupun bangsa dan dibentuk berdasarkan geografis, ekonomi, politik, budaya dan agama tertentu. Gaya hidup mengacu pada karakteristik penduduk suatu wilayah pada waktu dan tempat tertentu. Ini mencakup perilaku sehari-hari dan fungsi individu dalam pekerjaan, aktivitas, kesenangan, dan makanan. Menurut WHO, 60% faktor terkait kesehatan individu dan kualitas hidup berkorelasi dengan gaya hidup.

Saat ini, perubahan besar telah terjadi dalam kehidupan semua orang. Gizi buruk, pola makan tidak sehat, merokok, konsumsi alkohol, penyalahgunaan narkoba, stres dan sebagainya, merupakan sebuah gaya hidup yang tidak sehat yang dapat memicu timbulnya penyakit lainnya. Oleh karena itu, menurut banyak penelitian yang ada, dapat dikatakan bahwa gaya hidup memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kesehatan fisik dan mental manusia.

Gaya Hidup yang Berhubungan dengan Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)

Etiologi LUTS pada pria dan BPH yang berkembang pesat. Studi epidemiologi terbaru telah mengungkapkan bahwa sebagian besar faktor gaya hidup yang terkait dengan metabolisme termasuk obesitas, glukosa darah, olahraga, dan diet, juga berkontribusi secara substansial terhadap perkembangan kondisi ini. Faktor-faktor gaya hidup berikut ini terkait dengan peningkatan risiko BPH dan LUTS:

1. Sindroma Metabolik

Sindroma metabolik mengacu pada kondisi yang meliputi hipertensi, intoleransi glukosa atau resistensi insulin, dan dislipidemia. Dalam sebuah penelitian menunjukkan adanya hubungan sindrom metabolik dengan peningkatan risiko BPH dan LUTS terutama disebabkan oleh banyak konsumsi makanan serta gaya hidup yang tidak sehat pada seseorang. Dalam sebuah penelitian yang mengamati pria dengan kadar HbA1c yang tinggi menunjukkan adanya peningkatan risiko LUTS. Penelitian lain juga menunjukkan pria yang didiagnosis dengan setidaknya tiga komponen sindrom metabolik memiliki 80% peningkatan prevalensi LUTS dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki komponen tersebut.

Obesitas atau peningkatan adiposit dikaitkan dengan volume prostat yang ditentukan MRI, semakin besar jumlah adiposit, makan semakin besar pula volume prostat. Peningkatan berat badan, IMT dan lingkaran pinggang dikaitkan erat dengan peningkatan volume prostat. Dalam penelitian *Baltimore Longitudinal Study of Aging* (BLSA) dinyatakan setiap 1 kg/m² peningkatan BMI berhubungan dengan 0,41 ml peningkatan volume prostat. *Baltimore Longitudinal Study of Aging* juga mengungkapkan, pasien dengan obesitas (IMT 35 kg/m²) memiliki peningkatan risiko

pembesaran prostat 3,5 kali lipat dibandingkan dengan pasien *non-obese* (IMT <25 kg/m²).

Gangguan pada homeostasis glukosa juga telah dikaitkan kuat dengan kemungkinan yang lebih tinggi dari pembesaran prostat, BPH, dan LUTS. Konsentrasi serum IGF-1 dan IGFBP-3 yang lebih tinggi, serta peningkatan insulin serum, dan glukosa darah puasa juga dikaitkan dengan peningkatan risiko BPH secara klinis maupun pembedahan.

2. Diet

Terdapat indikasi bahwa makronutrien dan mikronutrien dapat mempengaruhi risiko BPH dan LUTS. Untuk makronutrien, peningkatan asupan energi total, protein total, daging merah, lemak, susu atau produk susu, sereal, roti, dan pati berpotensi meningkatkan risiko gejala BPH. Dan sayuran (terutama karotenoid), buah-buahan, asam lemak tak jenuh ganda, asam linoleat, vitamin A dan vitamin D dapat berpotensi menurunkan risiko gejala BPH dan LUTS. Meskipun konsumsi buah belum terbukti memiliki hubungan yang signifikan dengan tingkat keparahan BPH.

Mikronutrien meliputi konsentrasi vitamin E, likopen, selenium, dan karoten yang bersirkulasi lebih tinggi menurunkan adanya risiko dengan BPH dan LUTS. *Zinc* dan vitamin C juga dinyatakan terdapat hubungan dengan peningkatan serta penurunan risiko. Sebuah studi mengamati bahwa konsumsi alkohol yang berlebihan dan juga kebiasaan merokok dapat meningkatkan risiko terjadinya BPH dan LUTS.

3. Aktivitas Fisik

Peningkatan aktivitas fisik dan olahraga telah dikaitkan erat dengan penurunan risiko BPH dan LUTS. Sebuah studi *meta-analysis* menunjukkan bahwa aktivitas fisik dengan intensitas sedang hingga kuat dikaitkan dengan penurunan risiko BPH atau LUTS hingga 25%, dengan besarnya efek perlindungan meningkat dengan tingkat aktivitas yang lebih tinggi.

4. Konsumsi Rokok

Kebiasaan untuk mengonsumsi rokok juga merupakan faktor risiko dari kejadian BPH hal ini salah satunya dibuktikan dengan sebuah penelitian yang mengungkapkan bahwa laki-laki yang memiliki kebiasaan merokok berisiko 3.756 kali terjadi pembesaran kelenjar prostat dibandingkan dengan laki-laki yang tidak memiliki kebiasaan untuk merokok. Nikotin menjadi salah satu kandungan di dalam rokok yang dapat meningkatkan risiko penurunan kadar testosteron akibat adanya peningkatan kadar enzim perusak androgen.

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil dari enam artikel di atas, gaya hidup memiliki hubungan yang signifikan terhadap peningkatan risiko terjadinya *benign prostatic hyperplasia*. Berdasarkan enam artikel tersebut yang diteliti gaya hidup yang memiliki kaitannya dengan peningkatan risiko terjadinya BPH adalah sindroma metabolik meliputi obesitas, diabetes melitus, kemudian aktivitas fisik yang rendah, aktifitas seksual, konsumsi rokok, serta rendahnya konsumsi makanan berserat.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Pembimbing dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] Kemenkes.RI. Situasi dan Analisis Lanjut Usia. 2014. p. 1–2. Available from: pusdatin.kemkes.go.id
- [2] Allen S, Aghajanyan IG. Benign prostatic hyperplasia treatment with new physiotherapeutic device. *Urol J.* 2015;12(5):2371–6.
- [3] Kapoor A. Management in the Primary Care Setting. 2012;19(October):10–7.
- [4] Parsons JK. Benign Prostatic Hyperplasia and Male Lower Urinary Tract Symptoms:

- Epidemiology and Risk Factors. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2010;5(4):212–8.
- [5] Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic Diseases in America Project: Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol.* 2008;179(5 SUPPL.):1256–61.
- [6] Rizki Amalia, Suharto Hadisaputro RM. Artikel Publikasi Faktor-Faktor Risiko terjadinya Pembesaran Prostat Jinak (Studi Kasus di RS Dr. Kariadi, RSI Sultan Agung, RS Roemani Semarang). 2012;1–8.
- [7] Patel ND, Parsons JK. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction Definitions of BPH and Boo in Epidemiological Studies Public Health Effects of BPH and Boo : Adverse Events and Costs Risk Factors for BPH and Luts. 2021;(2):3–7.
- [8] Parsons JK. Lifestyle factors, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol.* 2011;21(1):1–4.
- [9] James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018 Nov 10;392(10159):1789–858.
- [10] Li C, Stoma S, Lotta LA, Warner S, Albrecht E, Allione A, et al. Genome-wide Association Analysis in Humans Links Nucleotide Metabolism to Leukocyte Telomere Length. *Am J Hum Genet.* 2020 Mar 5;106(3):389–404.
- [11] Lu SH, Chen CS. Natural history and epidemiology of benign prostatic hyperplasia. *Formos J Surg.* 2014;47(6):207–10.
- [12] Patel ND, Parsons JK. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction Definitions of BPH and Boo in Epidemiological Studies Public Health Effects of BPH and Boo : Adverse Events and Costs Risk Factors for BPH and Luts. 2014;30(2):170–6.
- [13] Wilson T. American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). *Br J Gen Pract.* 2010;47(419):401.
- [14] Kemalasari DW, Nilapsari R, Rusmartini T. Korelasi Disfungsi Seksual dengan Usia dan Terapi pada Benign Prostatic Hyperplasia. Vol. 3, *Global Medical & Health Communication (GMHC)*. 2015. p. 60.
- [15] Skinder D, Zacharia I, Studin J, Covino J. Benign prostatic hyperplasia: A clinical review. *J Am Acad Physician Assist.* 2016;29(8):19–23.
- [16] Rosette J De, Alivizatos G, Madersbacher S, Sanz CR, Nordling J, Emberton M, et al. Guidelines BHP. *EUA.* 2006;59.
- [17] Marcelli M, Mediwala SN. Male hypogonadism: a review. *J Investig Med.* 2020 Feb;68(2):335.
- [18] Ng M, Baradhi KM. Benign Prostatic Hyperplasia. *StatPearls [Internet]*. 2021 Aug 11 [cited 2021 Dec 2]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558920/>
- [19] Zeki AM, Ramadan AM, Zeb FK, Ibrahim M. Impact of life-style on health and physical capability: A data mining approach. *ACM Int Conf Proceeding Ser.* 2018;2018-March(11):119–24.
- [20] Ziglio E, Currie C, Rasmussen VB. The WHO cross-national study of health behavior in school-aged children from 35 countries: Findings from 2001-2002. *J Sch Health.* 2004;74(6):204–6.
- [21] Countries S for the P and M of GD and BD in D. *Services for the Prevention and Management of Genetic Disorders and Birth Defects in Developing Countries.* 1999. p. 1–100.
- [22] Parsons JK, Carter HB, Partin AW, Windham BG, Metter EJ, Ferrucci L, et al. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2562–8.

- [23] Nandeesha H, Koner BC, Dorairajan LN, Sen SK. Hyperinsulinemia and dyslipidemia in non-diabetic benign prostatic hyperplasia. *Clin Chim Acta.* 2006;370(1–2):89–93.
- [24] Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhauser ML, Goodman P, Penson DF, et al. Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Am J Epidemiol.* 2008;167(8):925–34.
- [25] Tavani A, Longoni E, Bosetti C, Maso LD, Polesel J, Montella M, et al. Intake of Selected Micronutrients and the Risk of Surgically Treated Benign Prostatic Hyperplasia: A Case-Control Study from Italy. *Eur Urol.* 2006;50(3):549–54.
- [26] Parsons JK, Kashfi C. Physical Activity, Benign Prostatic Hyperplasia, and Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol.* 2008;53(6):1228–35.
- [27] Setyawan B, Saleh I, Arfan I. Hubungan Gaya Hidup Dengan Kejadian Benign Prostate Hyperplasia (Studi Di RSUD Dr. Soedarso Pontianak). *JUMANTIK J Mhs dan Peneliti Kesehat.* 2016;3(1):1–20.
- [28] Tulloh, Neng Resan Aulia, Andriane, Yuke (2021). *Sediaan Nanopartikel Alginat Ekstrak Etanol Daun Sirsak (Annona muricata Linn) Memiliki Efek Antikanker pada Kultur Sel Kanker Paru (HTB183).* 1(2). 124-129