

## DISFUNGSI EREKSI PADA DIABETES MELITUS: DARI ILMU DASAR KE PRAKTIK KLINIK

Taufiqurrachman

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung

### Abstrak

*Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit metabolisme karbohidrat abnormal yang ditandai oleh hiperglikemia. Hiperglikemia menyebabkan disfungsi endothel yang disebabkan oleh over produksi superoksida dari rantai pernafasan. Peningkatan superoksida menyebabkan rangsangan terhadap empat lintasan dasar biokimia yang menyebabkan kerusakan DNA. Empat lintasan tersebut adalah: Pembentukan advance glycation end products (AGE); pengaktifan protein kinase C (PKC) melalui peningkatan produksi diasil gliserol (GAG); peningkatan aliran polyol pathway; dan peningkatan aliran hexosamine pathway. Lintasan DAG-PKC adalah salah satu dari empat lintasan yang paling kuat berhubungan dengan kelainan vaskuler akibat DM.*

*Ereksi merupakan fenomena yang melibatkan pembuluh darah, rangsang saraf, ketersediaan hormon, dan kondisi psikologi yang memadai. Gangguan terhadap interaksi berbagai infrastruktur yang saling terkait tersebut menyebabkan DE. DE adalah ketidakmampuan untuk mendapatkan atau mempertahankan ereksi yang cukup untuk memungkinkan hubungan seksual yang memuaskan. Penderita DM tipe apapun, sesuai dengan perjalanan waktu dapat mengalami DE bahkan 7 – 10 th lebih cepat, dan lebih berat dibanding pria non DM. Untuk menentukan etiologi DE pada DM perlu dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan lain. Anamnesis dan pemeriksaan fisik mempunyai sensitifitas 95%, tetapi hanya mempunyai spesifitas 50%. Oleh karena itu perlu ada tambahan pemeriksaan lain untuk memaksimalkan spesifitas.*

*Pengobatan DE pada DM untuk mengembalikan dua fungsi vital seksual yaitu: (i) mendapatkan dan mempertahankan ereksi, dan (ii) mengaktifkan kembali libido. Beberapa cara pengobatan DE telah banyak tersedia, tetapi tidak satupun yang khusus untuk penderita DM. Mengingat ada empat faktor yang terlibat dalam mekanisme ereksi pada DM yang mengalami gangguan, maka pengobatan DE pada DM perlu difokuskan kepada empat faktor penyebab disfungsi ereksi.*

**Kata Kunci:** *diabetes mellitus, disfungsi ereksi, fisiologi, pemeriksaan, pengobatan*

### Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit metabolisme karbohidrat abnormal yang ditandai oleh hiperglikemia. Penyakit tersebut berhubungan dengan kekurangan sekresi insulin baik secara absolut maupun relatif, yang terjadi bersama dengan resistensi insulin dalam berbagai variasi.<sup>1</sup> Dikenal ada dua tipe DM, yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. DM tipe 1 bertanggung jawab terhadap 5 – 10% kejadian DM, DM tipe 2 bertanggung jawab terhadap 80% kejadian DM, sedangkan sisanya oleh sebab lain.<sup>2</sup> Di sisi lain disfungsi

ereksi (DE) adalah ketidak-mampuan untuk mendapatkan atau mempertahankan ereksi yang cukup untuk memungkinkan hubungan seksual yang memuaskan.<sup>3,4,5</sup> Seorang pria normal sekali waktu dapat mengalami disfungsi ereksi, namun apabila pria tersebut selama berusaha untuk berhubungan seks mengalami DE lebih dari 75% dari kesempatan yang ada, maka pria tersebut menderita DE.<sup>6</sup> Mengingat DM tipe 1 terkadang sulit untuk dibedakan dengan DM tipe 2 yang atypical, oleh karena itu dalam perspektif DE tidak perlu membedakan

kedua tipe DM tersebut. Penderita DM tipe apapun, sesuai dengan perjalanan waktu dapat menyebabkan pria DM tidak mampu ereksi, bahkan diperkirakan 7 – 10 th lebih cepat, dan lebih berat daripada pria non DM.<sup>7</sup> Lebih dari itu DE pada DM juga memperburuk kualitas hidup, dan kurang responsive terhadap pengobatan secara oral dibanding non-DM.<sup>8</sup> Oleh karena itu memahami pathogenesis DE pada penderita DM menjadi penting agar dapat memperlambat dan melakukan penanganan yang memadai.

Pemahaman terhadap pathogenesis, upaya memperlambat, dan penanganan DE akibat DM merupakan hal yang sangat penting. Mengingat penanganan DE pada penderita DM sampai saat ini belum memuaskan, bahkan banyak yang menghentikan pengobatan akibat tidak puas.<sup>8</sup> Di sisi lain prevalensi DM di berbagai belahan dunia semakin meningkat terutama DM tipe 2. Di Jepang, Thailand, Argentina, dan Amerika penderita DM tipe 2 meningkat lebih dari dua kali lipat yang berhubungan dengan peningkatan angka obesitas pada periode yang sama.<sup>10</sup> Insiden DM tipe 1 juga menunjukkan kecenderungan yang sama. Menurut laporan tahunan dari berbagai negara menunjukkan bahwa DM tipe 1 meningkat 2 sampai 5% di Eropa, Timur Tengah, dan Australia. Peningkatan ini terutama terjadi pada anak-anak. Sebuah laporan th 1989 sampai 2003 yang menggunakan data dari 17 negara Eropa menunjukkan bahwa kecepatan peningkatan DM tipe 1 tiap tahun adalah 5.4, 4.3, and 2.9% masing-masing pada kelompok usia 0 - 4, 5 - 9, dan 10 - 14 th. Di Amerika keseluruhan insiden DM tipe 1 juga tampak meningkat pada hampir semua umur dan etnik. Jika kecenderungan ini berlanjut secara konsisten maka jumlah kasus DM tipe 1 baru pada anak-anak yang lebih

muda dari usia 5th adalah dua kali lipat pada th 2005 dan 2020, sehingga prevalensi DM tipe 1 pada anak-anak di bawah 15 th akan meningkat sampai 70%.<sup>11</sup> Di Indonesia angka kejadian DM pada th 2000 adalah 8.5 juta dan diperkirakan pada th 2030 mencapai 22 juta. Di tahun 2000 prevalensi DM Indonesia lebih besar dibanding prevalensi DM di Dunia yaitu 6.7% dibanding 4.6%. Menurut perkiraan WHO, jumlah penderita DM di Indonesia adalah terbesar ke 4 setelah China, India, dan Amerika.<sup>12</sup> Sebagian besar penderita DM di Indonesia adalah DM tipe 2, sedangkan penderita DM tipe 1 sangat jarang. Menurut data yang dilaporkan oleh unit kelompok kerja endokrinologi anak, Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) menunjukkan bahwa selama 19 bulan terakhir (2009 – 2010) di seluruh Indonesia tercatat 590 penderita DM tipe 1, 552 adalah anak dan remaja, sedangkan 38 adalah dewasa.<sup>13</sup>

Sampai saat ini data yang akurat mengenai angka kejadian DE atau disfungsi seks sulit untuk diperoleh, sehingga angka kejadian DE di setiap negara dan penduduk sangat bervariasi. Hal ini disebabkan karena sebagian besar masyarakat masih menganggap bahwa persoalan seks adalah tabu, sehingga mereka lebih suka merahasiakan daripada menjawab bila mendapatkan pertanyaan tentang perilaku seksual.<sup>6</sup> Selain itu sebagian besar masyarakat secara kultural masih beranggapan bahwa DE pada pria usia tua adalah sesuatu yang wajar dan alamiah, sehingga tidak perlu dipersoalkan.<sup>14</sup> Variasi data tentang DE juga disebabkan oleh perbedaan kriteria diagnostic, distribusi usia, kondisi pengobatan, dan metodologi.<sup>15</sup> Variasi data tersebut tercermin dalam laporan Furlow dan Massachuset Male Aging Study (MMAS). Furlow melaporkan bahwa prevalensi DE pada pria usia 40 – 65 th adalah 12%,

sedangkan MMAS melaporkan bahwa prevalensi DE pada usia 40 – 69 th adalah 52%.<sup>16,17</sup> Terlepas dari berbagai perbedaan tersebut, secara keseluruhan menurut Lue TF dkk bahwa angka kejadian DE di seluruh dunia diperkirakan mencapai 152 juta orang.<sup>5</sup> Di Indonesia angka kejadian DE tidak diketahui dengan pasti. Menurut studi yang dilakukan oleh Jatman dkk yang melibatkan 20 dokter dan 20 *sinshe* pada th 1993 di Jakarta, menunjukkan bahwa angka kejadian DE berkisar antara 6.64 – 11.89% dari seluruh penderita yang berobat ke dokter dan 89.14% dari seluruh penderita yang berobat ke *sinshe*.<sup>18</sup> Prevalensi DE sebagaimana diuraikan di atas adalah DE secara keseluruhan, oleh karena itu berapa prevalensi DE akibat DM sendiri?

Prevalensi DE pada penderita DM sangat bervariasi, berbagai data menunjukkan bahwa pria penderita DM mempunyai risiko terkena DE tiga kali lebih sering dibanding pria non DM.<sup>19</sup> Data yang dikemukakan oleh Giugliano dkk menunjukkan bahwa 6 dari 10 penderita DM mengalami DE dengan berbagai tingkatan ringan sampai berat.<sup>8</sup> Data yang dikemukakan oleh Woodward menggambarkan bahwa 53% penderita DM mengalami komplikasi makrovaskuler termasuk DE.<sup>20</sup> Sedangkan data lain memberikan informasi bahwa prevalensi DE khusus pada pria penderita DM adalah 39% lebih tinggi dibanding keseluruhan prevalensi DE (16%), dan 11% lebih tinggi dibanding faktor risiko vaskuler lain.<sup>9</sup> Data yang dilaporkan oleh Feldman juga memberikan gambaran bahwa 27% sampai 75% penderita DM disertai dengan DE.<sup>17</sup> DE bahkan merupakan gejala awal pada 2% sampai 12% penderita yang kemudian terdiagnosis DM.<sup>21,22</sup> Prevalensi DE pada DM juga meningkat dengan pertambahan usia. Evaluasi terhadap 541 pria penderita DM usia 20 th

sampai 59 th pada klinik DM menunjukkan bahwa prevalensi DE pada usia 20 th sampai 24 th hanya 6%, sedangkan pada usia 55 th sampai 59 th prevalensi DE mencapai 52%.<sup>23</sup> Lima tahun kemudian studi yang dilakukan oleh McCulloh pada 466 pria usia 20 th sampai 59 th juga menunjukkan hasil yang sama.<sup>24</sup> Selain itu hasil studi pada 1040 pria DM di Israel menunjukkan bahwa berat DE meningkat sesuai dengan lama menderita DM, kontrol glukosa yang buruk, pengobatan DM yang tidak memadai, dan disertai komplikasi mikrovaskuler atau cardiovascular.<sup>25</sup> Bahkan menurut studi *observational* yang dilakukan oleh Gazzaruso C dkk menunjukkan bahwa DE merupakan *predictor* kejadian penyakit vaskuler pada pria penderita DM.<sup>26</sup> Lebih dari itu pria DM yang menderita DE persisten kemungkinan berkembang menjadi *retinopathy* atau *neuropathy* lebih besar dibanding pria non DE persisten. Penderita DM dengan DE juga dapat mengalami penurunan kualitas hidup sekaligus timbul gejala *depresi* yang sangat berarti di kemudian hari seperti yang dibuktikan secara *longitudinal* oleh De Berardis G.<sup>27</sup> Sayangnya banyak pria yang menderita DM dengan DE tidak mengeluh, sehingga tidak terdeteksi dan mendapatkan pengobatan yang memadai oleh dokter yang memeriksa. Studi epidemiologi yang dilakukan oleh Giuliano dkk menggambarkan hal tersebut, bahwa mayoritas penderita DM dengan DE tidak pernah mendapatkan perhatian atau pertanyaan dari para dokter yang merawat tentang fungsi seksualnya, sehingga tidak pernah mendapatkan pengobatan secara adekuat.<sup>28</sup>

Selain DM sendiri, faktor *comorbid* DE yang terkait dengan DM adalah obesitas abdominal, *hypogonadisme*, *dislipidemia*, dan penyakit vaskuler (PV). Obesitas abdominal (*metabolic syndrome*; MS) secara

independen mempunyai pengaruh terhadap DE yang disebabkan oleh penurunan aliran darah ke penis.<sup>29</sup> Di sisi lain hubungan antara MS, DM, dislipidemia, PV, dan DE sangat kompleks. Namun satu hal yang sangat penting adalah ketika seseorang pria menderita MS, diduga kuat juga mempunyai risiko tinggi menderita hipogonadisme, DM tipe 2, PV, dan DE. Studi yang dilakukan oleh Seidell menunjukkan bahwa obesitas abdominal menyebabkan ketidakseimbangan hormonal dan mempunyai korelasi positif terhadap peningkatan kadar insulin, glukosa, dan peptide C, sebaliknya mempunyai korelasi negative terhadap kadar testosterone (Te).<sup>30</sup> Penurunan kadar Te pada obesitas disebabkan oleh peningkatan kadar leptin yang diproduksi oleh jaringan lemak. Leptin kemudian menekan produksi Luteinizing hormone (LH) dan sintesis Te.<sup>31,32</sup> Penurunan kadar Te juga disertai dengan peningkatan kadar cortisol yang berimplikasi pada peningkatan *body mass index* (BMI) dan lingkar pinggang melalui aksis hypothalamus-hypofisis.<sup>33</sup> Mekanisme penurunan kadar Te pada obesitas juga dapat disebabkan oleh penurunan *sex hormone binding globulin* (SHBG), yang diikuti oleh peningkatan aromatisasi Te menjadi estradiol oleh enzim p450 aromatase, atau oleh sitokin yang berasal dari jaringan lemak.<sup>34</sup> Peningkatan kadar estradiol memberikan umpan balik negative terhadap Te, sehingga kadar Te semakin menurun. Kadar Te yang semakin rendah mengakibatkan penurunan lipolisis, kecepatan metabolisme lipid, menyebabkan deposisi lemak, dan resistensi insulin. Resistensi insulin secara klinis ditandai oleh dislipidemia, hiperglikemia, hipertensi, PV, dan disfungsi endotel yang berhubungan dengan DE.<sup>35,36</sup> Selain itu kadar rendah Te juga merupakan faktor yang berpengaruh terhadap patologi MS dan merupakan

determinan independen terhadap disfungsi endotel, oleh karena itu mempunyai kontribusi terhadap patologi vaskuler multiple termasuk ED.<sup>37,38</sup> Mengacu pada data tersebut, maka Te merupakan hormon yang sangat penting dan merupakan denominator pada berbagai keadaan patologis yang merusak endotel dan merupakan faktor utama pada kejadian MS.

Berdasarkan pada uraian tersebut maka etiologi DE pada penderita DM bukan merupakan entitas tunggal, melainkan bersifat multifaktorial, molekuler, dan saling terkait yang bermuara pada disfungsi endothelium, dengan akibat kelainan mikrovaskuler, makrovaskuler, dan neuropathy perifer. Memahami secara detail hubungan DM dengan disfungsi endotel, PV, dan DE dapat meningkatkan kompetensi para klinisi dalam mengedukasi, memperlambat, dan menangani DE pada penderita DM dengan baik. Di bawah ini akan dibahas bagaimana hubungan DM dengan disfungsi endothelium, mikrovaskuler, makrovaskuler, DE, dan penanganan kliniknya.

### **Hiperglikemia dan Disfungsi Endotel**

Hiperglikemia menyebabkan sel endothel terpapar oleh glukosa secara tidak terkontrol, sehingga memacu disfungsi endothel. Peristiwa tersebut disebabkan karena endotel tidak mempunyai mekanisme pengaturan penurunan transport glukosa ke dalam sel seperti yang dilakukan oleh sel lain. Konsekuensi pertama dari hiperglikemia di dalam sel endothel tersebut menyebabkan over produksi superoksida dari rantai pernafasan mitokondria. Peningkatan produksi superoksida kemudian menimbulkan rangsangan terhadap empat lintasan dasar biokimia yang menyebabkan kerusakan DNA. Empat lintasan yang dimaksud adalah: (i) Pembentukan *advance glycation end*

*products* (AGE); (ii) pengaktifan protein kinase C (PKC) melalui peningkatan produksi diasil gliserol (GAG); (iii) peningkatan aliran *polyol pathway*; dan (iv) peningkatan aliran *hexosamine pathway*.<sup>39</sup> Berbagai bukti menunjukkan bahwa dari empat lintasan tersebut yang paling kuat berhubungan dengan kelainan vaskuler akibat DM adalah lintasan DAG-PKC.<sup>40</sup>

AGE adalah hasil dari reaksi nonenzimatic antara glukosa dengan protein dalam lingkungan hiperglikemia. Pembentukan AGE menyebabkan kerusakan sel melalui 3 mekanisme yaitu: (i) Interaksi precursor AGE dengan extracellular matrix (ECM), yang berpengaruh terhadap komposisi ECM; (ii) AGE mengikat reseptor spesifik AGE yang kemudian mengaktifkan NF- $\kappa$ B, sebagai faktor kunci untuk transkripsi mediator proinflamasi dan pembentukan ROS; (iii) AGE mengganggu fungsi glikosilasi protein seluler.<sup>39</sup> Hampir mirip dengan AGE, hiperglikemia juga memacu pembentukan mitochondrial superoksida, yang merupakan stimulus kuat terhadap aktivitas PKC. PKC kemudian mengaktifkan NADPH oksidase yang meningkatkan produksi superoksida oleh mitochondria. Superoksida bersama dengan NO membentuk peroksi nitrit. Peroksinitrit kemudian mengoksidasi tetrahidrobiopterin (BH<sub>4</sub>) yang merupakan cofactor NOS menjadi dihidrobiopterin (BH<sub>2</sub>), sehingga konsentrasinya menurun. Selain itu superoksida juga memacu peningkatan asimetris dimethylarginin (ADMA) baik dalam sel maupun plasma sehingga terjadi defisiensi L-arginin yang merupakan substrat NOS. Penurunan BH<sub>4</sub> intrasel bersamaan dengan peningkatan ADMA menyebabkan NOS dalam keadaan uncoupling, sehingga aliran electron dari NOS reduktase menuju oksidase, kemudian L-arginin dialihkan ke molekul oksigen, akibatnya tidak membentuk

NO, sebaliknya malah membentuk superoksida.<sup>40,41</sup> Berbagai kejadian molekuler tersebut mempengaruhi fungsi sel termasuk peningkatan sintesis VEGF, endothelin-1, PAI-1, dan TGF $\beta$  yang meningkatkan produksi ECM, menurunkan produksi NO, dan meningkatkan aktivitas NF- $\kappa$ B. Peningkatan ekspresi dan aktivitas berbagai molekul tersebut akibat aktivasi PKC menyebabkan gangguan aliran darah, penebalan basement membran, perluasan ECM, permiabilitas pembuluh darah, angiogenesis, dan pertumbuhan sel. Makna dari peningkatan lintasan polyol pada DM yang menyebabkan kerusakan jaringan masih kontroversi, namun diduga kuat berhubungan dengan penurunan NADPH yang dibutuhkan untuk pembentukan kembali glutathione tereduksi yang berguna untuk mengendalikan stress oksidatif. Sedangkan yang dimaksud dengan peningkatan aktivitas lintasan hexoamine adalah pada kondisi hiperglikemia, sebagian glukosa intrasel tidak masuk dalam lintasan glikolisis, tetapi dialihkan ke lintasan metabolisme lain yaitu lintasan hexosamine yang menghasilkan uridin difosfat N-acetyl glukosamin. N-acetyl glukosamin kemudian mengikat faktor transkripsi Sp1, sehingga mengaktifkan dan meningkatkan kecepatan faktor transkripsi TGF- $\beta$  dan PA-1 yang berperan dalam patologi vaskuler.<sup>39</sup>

Kerusakan jaringan akibat hiperglikemia juga melibatkan system rennin-angiotensin (SRA). Hal ini disebabkan oleh adanya komunikasi silang antara induksi hiperglikemia, kelainan sel, dan efek yang berhubungan dengan SRA jaringan. SRA adalah suatu system yang terlibat dalam hampir semua kejadian biokimia dalam tubuh yang dipicu oleh hiperglikemia dan berakhir dengan kerusakan sel. Berbagai bukti menunjukkan bahwa pemicu kuat terhadap pembentukan ROS dan aktivasi NADPH

selama 2.5 th mengalami hiperglikemia.<sup>52</sup> Data dari *post-Diabetic Control and Complication Trial (DCCT) longterm followup study, the epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC) study*, membuktikan bahwa penurunan hyperglycemia ( $HbA_{1c}$ ) akibat pengobatan secara intensif hanya dapat bertahan selama satu tahun, setelah itu tidak ada perbedaan antara yang intensive dan konvensional. Hasil pengobatan tersebut menunjukkan bahwa meskipun sudah terjadi penurunan  $HbA_{1c}$ , namun efek dari kadar  $HbA_{1c}$  yang tinggi pada sebelum pengobatan tetap berdampak pada kejadian neuropathy, retinopathy, dan penyakit kardiovaskuler, seperti tidak pernah mengalami penurunan sama sekali. Demikian pula dengan kejadian atherosclerosis, tidak mengalami perbaikan bahkan terjadi peningkatan kejadian serangan jantung, stroke, dan kematian akibat penyakit cardiovascular pada penderita DM.<sup>53</sup> Di sisi lain penurunan  $HbA_{1c}$  dengan pengobatan secara intensif tetap mempunyai risiko relative terhadap endpoint diabetes dan mikrovaskuler yang lebih rendah secara bermakna dibanding pengobatan secara konvensional.<sup>54</sup> Selain itu penurunan hiperglikemia pada pasien yang sebelumnya telah lama mengalami hiperglikemia, ternyata menyebabkan pasien menjadi lebih sensitive terhadap kerusakan akibat penurunan hiperglikemia tersebut dibanding pada periode sebelumnya. Di sisi lain penurunan atau kadar rendah hiperglikemia membuat pasien lebih tahan terhadap kerusakan lebih lanjut akibat peningkatan hiperglikemia.<sup>44</sup> Mengacu pada fakta tersebut tampak bahwa *hyperglycemic memory* memunculkan paradok.

### Komplikasi Makrovaskuler

Berbeda dengan kelainan mikrovaskuler yang hanya terjadi pada penderita DM, kelainan makrovaskuler selain penderita DM, penderita non DM juga dapat mengalami. Namun penderita DM mengalami makrovaskuler lebih banyak, lebih cepat, lebih luas, dan lebih berat dibanding non DM.<sup>55</sup> Meskipun hipertensi dan dislipidemia juga merupakan factor risiko penyakit kardiovaskuler, namun DM merupakan factor risiko yang paling dominan. Bukti menunjukkan bahwa DM sendiri memberikan kontribusi 75% - 90% risiko kejadian penyakit jantung koroner dan meningkatkan efek perburukan factor risiko kardiovaskuler lain.<sup>56</sup> Hiperglikemia merupakan factor penting dan independen terhadap kejadian penyakit kardiovaskuler (PKV) yang dimediasi oleh  $HbA_{1c}$  pada DM tipe 1.<sup>57</sup> Berbagai studi juga menunjukkan bahwa hiperglikemia merupakan faktor risiko terhadap kejadian penyakit makrovaskuler. Namun studi yang dilakukan oleh United Kingdom Prospective Diabetic Study (UKPDS) menunjukkan bahwa hiperglikemia bukan merupakan faktor penentu kejadian penyakit makrovaskuler pada DM seperti yang terjadi pada mikrovaskuler. Untuk kelainan mikrovaskuler lebih berhubungan dengan  $HbA_{1c}$ , sedangkan kelainan makrovaskuler berhubungan dengan sebab lain. Terbukti pada kelainan mikrovaskuler diikuti oleh peningkatan kadar  $HbA_{1c}$  hampir 10 kali lipat, sedangkan pada kelainan makrovaskuler kadar  $HbA_{1c}$  hanya meningkat 2 kali lipat.<sup>58</sup> Penyakit makrovaskuler pada DM tipe 2 lebih berhubungan dengan resistensi insulin dan gangguan toleransi glukosa.<sup>59,60</sup> Insulin resisten berhubungan dengan dislipidemia proatherogenik, yang

dimediasi oleh hypertriglyceridemia, kadar serum HDL rendah, dan terkadang kadar serum LDL dan lipoprotein (a) tinggi. Profil lipid tersebut akibat langsung dari peningkatan kadar ALB yang berasal dari lipolisis dan disebabkan oleh resistensi insulin pada jaringan adiposa.<sup>61</sup> Lebih lanjut peningkatan ALB menyebabkan akumulasi lemak dalam sel otot dan memacu peningkatan insulin resisten berikutnya serta kematian sel beta pankreas.<sup>62,63</sup> Peningkatan ALB juga menyebabkan uptake ALB oleh hati meningkat yang diikuti oleh peningkatan sintesis VLDL yang kemudian ditransport ke sirkulasi. VLDL yang kaya akan trigliserid (TG) kemudian mentransfer TG tersebut ke HDL dan LDL yang mengalami penurunan kandungan ester kholesteril. HDL kaya TG tapi miskin ester kholesteril yang dihasilkan tersebut tidak mampu melakukan transport balik kholesterol ke hati. Di sisi lain ApoA<sub>1</sub> yang dilepaskan oleh HDL setelah diambil oleh hati tidak mampu membangun HDL berikutnya, sehingga ketersediaan HDL untuk mentransport balik kholesterol ke hati lebih menurun. Sementara LDL yang kekurangan ester kholesteril tetapi kaya TG menjadi lebih kecil dan padat dibanding LDL normal, sehingga lebih mudah menembus dinding pembuluh darah dan mudah dioksidasi.

Insulin dalam berbagai penelitian invitro menunjukkan bahwa pada dinding pembuluh darah mempunyai sifat antiatherogenic dan proatherogenic.<sup>64,65</sup> Sifat dominan antiatherogenic insulin dilakukan dengan merangsang sintesis NO oleh sel endothel. Mengingat fungsi NO adalah inhibitor kuat terhadap agregasi dan adesi trombosit pada dinding pembuluh darah, sehingga peningkatan sekresi NO menyebabkan hambatan terhadap agregasi trombosit. Selain itu sekresi NO oleh endothel juga menurunkan ekspresi gen yang terlibat dalam atherogenesis. Penurunan ekspresi gen

tersebut menyebabkan penurunan ekspresi monocyte chemotractant protein (MCP)-1, adhesion molecule permukaan seperti CD11/CD18, P selectin, vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1, intracellular adhesion molecule (ICAM)-1. NO endothel juga menyebabkan penurunan permeabilitas vaskuler dan kecepatan oksidasi LDL pada proses pembentukan atherogenic. Selain itu NO endothel juga menghambat proliferasi sel otot polos pembuluh darah.<sup>66</sup> Di sisi lain sifat proatherogenic insulin dimediasi oleh potensi insulin dalam memacu proliferasi sel otot polos pembuluh darah melalui platelet derived growth factor (PDGF) dan rangsangan terhadap produksi plasminogen activator inhibitor 1.<sup>67,68</sup> Mengingat insulin memacu sekresi NO endothel melalui lintasan transduksi signal PI3K dalam reseptor insulin dan efek pada sel otot polos yang dimediasi oleh Ras/Raf/MEK/MAPK atau yang dikenal dengan lintasan mitogen activated protein kinase (MAPK) dan extra cellular signal regulated kinase (ERK),<sup>69,70</sup> maka insulin resistensi pada dinding arteri secara selektif menyebabkan atherosclerosis. Selektivitas resistensi insulin dinding pembuluh darah terbukti dari studi yang dilakukan pada tikus zucker obes.<sup>71</sup>

Resistensi insulin mempunyai peran yang sangat penting dalam atherogenesis makrovaskuler. Hasil studi pada subyek non DM atau tanpa gangguan toleransi glukosa, setelah dilakukan berbagai penyesuaian terhadap berbagai faktor risiko lain seperti LDL, TG, HDL, hipertensi, dan merokok, ternyata subyek dengan resistensi insulin mempunyai potensi terjadi kelainan makrovaskuler dua kali lipat lebih tinggi dibanding non resistensi insulin.<sup>2</sup> Hasil studi tersebut menggambarkan bahwa kelainan makrovaskuler sangat berhubungan dengan resistensi insulin. Fakta lain yang lebih mutakhir juga menunjukkan bahwa oksidasi ALB oleh sel endothel aorta dengan resistensi

insulin menyebabkan inaktivasi dua enzim antiatherosklerosis seperti prostasiklin sintase dan Nitric oxide synthase (eNOS). Inaktivasi enzim tersebut dapat dilakukan dengan menghambat aktivitas enzim palmitoil transferase 1 yang terlibat dalam oksidasi ALB, dan menghambat lipolisis dari jaringan lemak penderita resistensi insulin.<sup>72</sup>

Selain itu hiperglikemia secara invitro maupun invivo juga menghambat produksi NO oleh endothel,<sup>73,74</sup> meningkatkan rangsangan proliferasi sel otot polos pembuluh darah yang diperantarai oleh PDGF dan peningkatan produksi PAI-1 oleh endothel.<sup>75,76</sup> Hiperglikemia juga menyebabkan berbagai efek atherogenic pada sel endothel, trombosit, dan monosit melalui peningkatan ekspresi MCP-1, VICAM-1, ICAM-1, dan meningkatkan sekresi kolagen type IV dan fibronectin.

### **Reparasi Vaskuler pada DM**

Dalam kondisi normal integritas lapisan endothel dipertahankan oleh pembelahan sel endothel yang berada di sebelahnya.<sup>77</sup> Namun pada keadaan endothel mengalami kerusakan, proses reparasi endothel dibantu oleh endothelial progenetic cells (EPC). Berbagai bukti menunjukkan bahwa komplikasi vaskuler pada DM tidak hanya disebabkan oleh kerusakan vaskuler, tetapi juga oleh kegagalan proses reparasinya. Ketika terjadi ischemia akut, secara normal untuk menyelamatkan jantung dan susunan saraf pusat akibat iskhemia, tubuh membuat pembuluh darah baru sehingga morbiditas dan mortalitas dapat dikurangi. Sedangkan pada ischemia khronik, tubuh membentuk pembuluh darah kolateral untuk memperkecil ukuran dan berat infark sesudah ischemia. Dalam merespon ischemia tersebut, EPC yang beredar dalam darah merangsang regenerasi sel pembuluh darah yang bekerja bersama dengan matriks ekstraseluler pada tempat

yang mengalami trauma.<sup>78</sup> EPC yang beredar dalam darah dapat berasal dari sumsum tulang yang bermigrasi ke dalam sirkulasi dan berasal dari jaringan lain bukan sumsum tulang (sel punca setempat).<sup>79,80</sup> Sayangnya jumlah EPC pada DM juga mengalami penurunan dan gangguan fungsi yang sangat berarti, sehingga densitas pembuluh darah di daerah belakang ischemia mengalami penurunan. Bukti pada binatang coba yang dibuat diabetes menunjukkan kelainan tersebut. Studi yang dikemukakan oleh Chen dkk juga menunjukkan bahwa hiperglikemia menurunkan migrasi dan fungsi EPC, sedangkan ischemia meningkatkan VEGF dan jumlah EPC yang beredar pada penderita DM dan ischemia kaki, meskipun EPC tidak bermigrasi secara normal. Jumlah dan fungsi EPC pada penderita resistensi insulin juga lebih rendah dibanding orang normal, bahkan pada saat kadar insulin puasa yang tinggi.<sup>81</sup> Lebih lanjut studi yang dilakukan oleh Tepper dkk juga memberi gambaran bahwa EPC pada DM tipe 2 tanpa ischemia kaki, tidak hanya menurunkan jumlah dan migrasi EPC, tetapi juga mengganggu proliferasi, adhesi, dan penyatuan ke dalam struktur pembuluh darah.<sup>82</sup> Berbagai fakta tersebut menjelaskan bahwa DM tipe I dan DM tipe 2 dapat menurunkan migrasi, jumlah, dan fungsi EPC, bahkan bertanggung jawab terhadap kegagalan neovaskularisasi dan berbagai kelainan klinik yang mengarah pada ischemia. Kejadian yang tidak sejalan dengan fakta tersebut adalah pembentukan neovaskularisasi retina (diabetic retinopathy) pada penderita DM meskipun mengalami iskhemia. Seharusnya pada penderita DM tidak terjadi neovaskularisasi termasuk di retina, mengingat EPC pada penderita DM jumlah dan fungsinya menurun. Kejadian pada retina yang bertentangan tersebut belum dapat dipahami sampai sekarang. Bukti dari sebuah studi menunjukkan bahwa EPC dari sumsum

tulang mempunyai peran penting dalam revascularisasi retina. Oleh karena itu, alasan yang dikemukakan terhadap revascularisasi retina adalah, bahwa retina mempunyai respon yang berbeda dibanding respon dari susunan saraf pusat atau jaringan lain. Alasan tersebut didasarkan pada bukti bahwa vascular endothelial growth factor (VEGF) pada penderita DM yang ischemia menurun secara bermakna pada jaringan nonretina, sedangkan pada cairan bola mata terjadi peningkatan yang bermakna.<sup>83</sup> VEGF adalah faktor pertumbuhan yang memacu proliferasi EPC dan vasculogenesis. Kejadian revascularisasi retina merupakan keunikan lintasan VEGF di retina yang mampu mengatasi disfungsi EPC dan menjelaskan mengapa terjadi diabetic retinopathy.

Bukti lain yang menunjukkan betapa besar peran EPC pada regenerasi endothel datang dari laporan bahwa pemberian EPC melalui infus mempunyai peran penting dalam pengembalian fungsi endothel dan penyembuhan pembuluh darah akibat trauma. Selain itu hasil dari cangkok pembuluh darah, juga menunjukkan bahwa sejumlah besar sel endothel mengalami apoptosis dan nekrosis beberapa hari setelah pencangkokan, yang kemudian diikuti oleh regenerasi endothel. Yang menarik sel endothel dalam arteri allograft diganti oleh sel penerima EPC, hal ini menunjukkan bahwa EPC mempunyai peran penting dalam reparasi sel endothel.<sup>84</sup> Bukti lain juga menunjukkan bahwa pada pemberian transfusi EPC secara sistemik pada hiperkholesterolemia yang mengalami apo-E knockout menunjukkan perbaikan disfungsi endothel yang sangat bermakna, sementara pada manusia EPC homing rate 5% pertahun telah terbukti secara bermakna untuk mencegah defek pada endothel yang utuh.<sup>85</sup> Persoalan yang timbul adalah terapi dengan strategi dasar penggunaan EPC masih sangat terbatas.

### **Disfungsi ereksi**

Fungsi seksual normal pada pria memerlukan interaksi antara pembuluh darah, saraf, hormon, dan kondisi psikologi yang adekuat. Gangguan fisiologis terhadap interaksi berbagai infrastruktur yang saling terkait tersebut menyebabkan DE. Mendapatkan dan mempertahankan ereksi penis adalah suatu keharusan bila seseorang ingin melakukan aktivitas seksual. Ereksi penis merupakan fenomena pembuluh darah yang dipicu oleh rangsang saraf dan difasilitasi oleh ketersediaan hormon lingkungan, serta kondisi psikologi yang memadai. Ereksi normal membutuhkan aliran darah yang berasal dari system pembuluh darah hipogastric ke ruang erectile khusus termasuk sepasang corpus cavernosus yang ada dalam gland penis. Ketika terjadi percepatan aliran darah, tekanan intra sinus cavernosus mengalami peningkatan yang berlangsung secara dramatis, sehingga menghentikan aliran darah keluar melalui vena emisaria. Kerjasama tersebut menyebabkan aliran darah masuk ke sinus cavernosus meningkat dan pada saat yang sama terjadi penghentian aliran darah keluar dari sinus cavernosus sehingga ereksi menjadi kuat dan rigid. Peningkatan dan percepatan aliran darah tersebut tidak dapat dipisahkan dari peran NO, yang bertindak sebagai neurotransmitter lokal untuk memfasilitasi relaksasi intracavernosal trabecula, dengan demikian dapat memaksimalkan aliran darah ke penis dan membesarkannya. Sintesis NO dipengaruhi oleh enzim NO sintase (NOS), yang bersama dengan NADPH dan oksigen membentuk asam amino arginin menjadi sitrulin, kemudian NO. Mengacu pada uraian tersebut maka, syarat mutlak agar terjadi ereksi penis diperlukan aliran darah yang memadai sehingga sumber oksigen dan NOS intracavernosa tercukupi dan mampu membentuk NO yang merangsang

pembentukan cGMP. Ereksi akan berhenti bila NO hilang akibat metabolisme cGMP menjadi 5 cGMP yang terutama dimediasi oleh enzim 5 cGMP fosfodiesterase intracavernosal.<sup>6</sup> Penderita DM mempunyai kadar NOS intracavernosal yang sangat rendah, sehingga dapat menerangkan mengapa terjadi DE pada DM. Atherosclerosis yang terjadi di arteria hipogastrica, dll pada DM juga dapat menyebabkan penurunan aliran darah, suplai oksigen, NOS, dan NO intracavernosal, sehingga terjadi DE. Selain itu pada 1/3 penderita DM juga mengalami defisiensi kadar testosterone (Te) yang berpengaruh terhadap penurunan libido dan kadar NOS intracavernosal, sehingga menambah berat DE.<sup>6</sup> DE pada DM selain dipengaruhi oleh penurunan kadar Te, juga dapat dipengaruhi oleh hiperprolactinemia, hipothyroidisme, atau hipertiroidisme.<sup>86</sup>

Meskipun aliran darah dan NOS intracavernosal merupakan syarat mutlak ereksi, namun inisiasi proses ereksi sangat membutuhkan rangsangan saraf. Rangsangan saraf menyebabkan perubahan aktivitas parasimpatik meningkat, sedangkan aktivitas simpatik menurun. Perubahan tersebut menyebabkan aliran darah menuju corpus cavernosus makin cepat dan mengendorkan otot polos trabecula corpus cavernosus.<sup>87</sup> Ereksi psikogenik yang dibangkitkan oleh imajinasi seksual yang timbul akibat rangsangan erotic visual, auditory, atau melalui fantasi akan diteruskan ke pusat ereksi yang terletak pada T-11 sampai L-2 dan disebut *thoraco lumbar erection center*. Rangsangan saraf dari pusat tersebut kemudian diteruskan ke lapisan pembuluh darah di daerah perlvik, untuk mengarahkan aliran darah menuju ke corpus cavernosus. Ereksi refleksogenik yang dibangkitkan oleh rangsangan yang berasal dari perabaan pada penis atau wilayah genital menyebabkan

lengkung reflek ereksi yang terletak pada S-2 sampai S-5 (*The sacral erection center*) menjadi aktif dan memacu aliran darah menuju corpus cavernosus.<sup>6</sup> Selain dua jenis ereksi seperti tersebut di atas, juga dikenal jenis ereksi lain yang dikenal dengan ereksi nocturnal (EN). EN adalah ereksi nonseksual yang terjadi pada saat orang tidur dan berlangsung 3 – 4 kali dalam semalam bersamaan dengan gerakan bola mata cepat (*rapid eye movement*; REM). EN dimulai pada saat remaja dan berlangsung sampai usia tua, meskipun tidak terkait lagi secara ketat dengan REM. EN berlangsung di luar kendali yang bersangkutan, meskipun tetap merasakan dan menyadari ada ereksi pada saat orang tersebut bangun dari tidur di pagi hari. Inilah yang kemudian dikenal dengan istilah *morning erection* (ME), dan akan menghilang setelah kencing. Mengingat EN berlangsung pada saat orang tidur dengan REM, oleh karena itu orang yang tidur dengan gelisah, depresi, dan tidak nyenyak tidak dapat mengalami REM, EN, dan ME.<sup>6</sup> Sebanyak 24 – 34% penderita DM baru mengalami DE ringan sampai sedang akibat depresi.<sup>86</sup> Eksistensi EN dapat membuktikan integritas reflek neurogenik, corpus cavernosus, dan aliran darah menuju corpus cavernosus. Sehingga pria yang sama sekali tidak mengalami EN menggambarkan ada kelainan neurologic dan atau vaskuler.<sup>88</sup> Mengacu pada peran penting saraf sebagaimana disebutkan di atas, maka DE pada DM makin bertambah berat dan bersifat total bila disertai oleh neuropathy perifer seperti *distal symmetrical polyneuropathy* (DSPN), mononeuropathy, dan berbagai macam autonomic neuropathy.

#### Evaluasi DE pada DM

Di samping oleh gangguan pembuluh darah, DE pada DM juga dapat disebabkan oleh factor psikologi, depresi, dan

hipogonadisme.<sup>6</sup> Mengacu pada sebab tersebut maka untuk menentukan etiologi DE pada DM perlu dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan lain. Anamnesis dan pemeriksaan fisik telah dilaporkan mempunyai sensitifitas 95%, tetapi hanya mempunyai spesifitas 50% untuk menentukan penyebab DE, oleh karena itu perlu ada tambahan pemeriksaan lain untuk memaksimalkan spesifitas.<sup>89</sup>

### **Anamnesis**

Anamnesis seksual penting untuk mendapatkan informasi tentang kecepatan onset, menilai cadangan ereksi, dan mengukur faktor risiko DE. Seorang pria yang sebelumnya tidak pernah mengalami DE, sampai pada suatu saat dia mendadak mengalami DE, maka hampir pasti disebabkan oleh faktor psikologis. Hal ini banyak berhubungan dengan kecemasan, tidak suka terhadap pasangan seksual, atau masalah emosional lain. Sebab lain yang menyebabkan DE timbul secara mendadak adalah prostatektomi radikal atau trauma pada traktus genitalis. Di sisi lain DE yang disebabkan oleh faktor di luar psikologi, secara umum sering mengalami DE secara sporadic, yang kemudian menjadi persisten. Terhadap pria yang mengeluh DE baik juga untuk ditanyakan mengenai ereksi nocturnal atau morning erection yang dikenal sebagai cadangan ereksi.

Pria yang mengeluh DE, ada atau tidak ada ereksi spontan merupakan petunjuk yang sangat bermakna untuk membuat diagnosis. Hampir semua pria mengalami ereksi spontan pada saat tidur dengan gerakan bola mata cepat, dan sering bangun tetap diikuti oleh ereksi.<sup>90,91</sup> Kondisi ini menggambarkan bahwa reflex saraf dan pembuluh darah corpus cavernosus utuh. Informasi tentang cadangan ereksi ini diperoleh dari anamnesis pada pria yang bersangkutan atau dari partnernya, tetapi memerlukan pembuktian dengan test

ereksi nocturnal. Bila ereksi nocturnal hilang total, hal ini menunjukkan bahwa terjadi gangguan saraf maupun pembuluh darah.

Ereksi yang tidak mampu bertahan lama apalagi terjadi setelah penetrasi vagina, banyak disebabkan oleh kecemasan atau oleh kebocoran aliran darah (vascular steal syndrome). Kecemasan baik secara sadar atau di bawah sadar timbul berhubungan dengan upaya untuk mempertahankan ereksi setelah penetrasi vagina. Kecemasan ini menyebabkan pengeluaran hormon adrenergic, yang bertentangan dengan upaya pemeliharaan ereksi dan rigiditas. Dalam kasus vascular steal syndrome, darah yang dipakai untuk mengembangkan corpus cavernosus dan membuat penis ereksi dialihkan untuk menampung kebutuhan oksigen dari dorongan pelvis. Kasus semacam ini memerlukan pembedahan vascular agar dapat menjamin aliran darah menuju pelvic dan genital memadai.<sup>91</sup>

### **Pemeriksaan Fisik**

Selain pemeriksaan fisik dasar, pemeriksaan fisik tambahan perlu dilakukan pada DE akibat DM adalah memeriksa pulsasi perifer dan femur, sebagai indicator adanya inkompetensi vasculogenic. Jika pulsasi normal, keberadaan bisung femoral kemungkinan secara tidak langsung menandakan adanya oklusi pembuluh darah pelvis. Pemeriksaan terhadap defek lapangan pandang berguna untuk mengetahui hipogonadisme akibat tumor pada hipofisis. Perlu juga dilakukan pemeriksaan testis untuk mencari dan menentukan volume testis, apakah terjadi atrofi, asimetri, atau ada masa lain pada testis. Selain itu pemeriksaan gynecomastia penting untuk dilakukan dalam rangka menentukan diagnosis Klinefelter's syndrome. Kelainan penis seperti ukuran yang memendek ketika ereksi, adanya nodul, dan penis yang melengkung menunjukkan

kemungkinan *Peyronie's disease*. Satu hal yang juga penting dalam menentukan DE pada DM adalah memeriksa reflek cremaster, yang merupakan indikator integritas pusat ereksi thoracolumbar. Reflek cremaster diperoleh dengan menggores atau memukul paha bagian dalam dan pengamatan kontraksi pada skrotum ipsilateral.<sup>91</sup>

### **Pemeriksaan Laboratorium**

Pemeriksaan laboratorium yang penting adalah pemeriksaan fungsi hormone dan pemeriksaan cadangan ereksi. Pemeriksaan fungsi hormone Testosterone merupakan prioritas, mengingat 1/3 penderita DM mengalami hipogonadisme. Selain Testosterone pemeriksaan prolaktin perlu dipertimbangkan, mengingat 24% penderita DE pada DM mengalami depresi yang dapat meningkatkan kadar prolaktin, sebaliknya menurunkan kadar FSH dan LH. Pemeriksaan ereksi nocturnal dengan Rigi-Scan merupakan pemeriksaan yang akurat, dapat memberikan informasi berulang tentang jumlah episode ereksi dan rigiditas pada pria yang tidur nyaman seperti di tempat tidur sendiri.<sup>92</sup> Data yang diperoleh kemudian di download untuk membuat grafik indeks yang mengkuantifikasi aktivitas ereksi normal atau gagal. Jika ditemukan pria dengan ereksi nocturnal normal, tetapi mengalami DE maka pria ini mengalami DE akibat faktor psikologis, sebaliknya pria yang gagal mengalami ereksi nocturnal berarti menderita DE organik oleh sebab penyakit saraf atau pembuluh darah. Sedangkan pria DE karena hipogonadisme, tidak dapat ditest dengan ereksi nocturnal, mengingat pria hipogonadime masih tetap dapat mengalami ereksi nocturnal.<sup>93</sup> Posisi test ereksi nocturnal sekarang dipakai sebagai dasar untuk menentukan apakah seorang pria memerlukan tindakan operasi atau tidak untuk mengobati DE. Pria yang tidak mengalami ereksi nocturnal atau test ereksi nocturnal negative, perlu dilakukan pemeriksaan

Doppler untuk mengetahui area pembuluh darah yang mengalami kerusakan atau kebocoran sejauh memungkinkan untuk dilakukan rekonstruksi.<sup>94</sup>

### **Pengobatan DE pada DM**

Langkah awal dalam pengobatan DE adalah menentukan apa yang menjadi penyebab. Gejala dan tanda tertentu dari anamnesis serta pemeriksaan laboratorium dapat menetapkan penyebab primer DE. Tujuan pengobatan DE adalah untuk mengembalikan dua fungsi vital seksual yaitu: (i) mendapatkan dan mempertahankan ereksi, dan (ii) mengaktifkan kembali libido. Beberapa cara pengobatan DE telah banyak tersedia, tetapi tidak satupun yang khusus untuk penderita DM. Mengingat empat faktor yang terlibat dalam mekanisme ereksi seperti pembuluh darah, saraf, hormon, dan kondisi psikologi mengalami gangguan pada DM, maka pengobatan DE pada DM perlu difokuskan kepada empat faktor tersebut. Faktor pembuluh darah (endothel) adalah faktor yang paling dominan dan merupakan akibat langsung dari kelainan DM (hiperglikemia, dislipidemia), kemudian diikuti oleh saraf, hormon, dan kondisi psikologi.

### **Menurunkan Kadar Glukosa**

Apakah menurunkan kadar glukosa darah pada penderita DM dapat mengurangi atau memperbaiki DE? Sampai hari ini belum ada fakta yang menunjukkan bahwa penurunan kadar glukosa pada DM dapat memperbaiki DE. Bahkan penurunan kadar glukosa pada penderita hiperglikemia dapat menimbulkan paradok akibat keberadaan *hyperglycemic memory*. Di satu sisi penurunan hiperglikemia pada pasien yang telah lama mengalami hiperglikemia, ternyata menyebabkan pasien menjadi lebih sensitive terhadap kerusakan dibanding sebelumnya. Namun di sisi lain penurunan hiperglikemia membuat pasien lebih

tahan terhadap kerusakan akibat peningkatan hiperglikemia.<sup>44</sup> Meskipun terdapat ketidakpastian akibat penurunan kadar hiperglikemia, namun banyak ahli yang tetap menyarankan melakukan penurunan kadar glukosa, dengan alasan penurunan glukosa secara intensif tetap mempunyai pengaruh positif terhadap penurunan kelainan mikrovaskuler, terutama bila dilakukan secara dini.<sup>95</sup> Obat pilihan pertama sebagai monotherapy pada penurunan kadar glukosa adalah metformin. Metformin adalah obat diabetes yang ditemukan pada th 1950, yang sekarang mendapat perhatian luas. Metformin effective hanya bila ada insulin, dan efek utama metformin adalah menurunkan output glukosa.<sup>96,97</sup> Selain itu metformin mampu meningkatkan utilisasi glukosa yang dimediasi oleh insulin seperti sel otot dan liver, terutama sesudah makan. Metformin juga mempunyai efek antilipolisis yang menurunkan kadar ALB, dengan demikian mengurangi ketersediaan bahan untuk glukoneogenesis.<sup>98-100</sup> Konsekuensi dari efek metformin tersebut maka glukosa dapat terkontrol, dan kadar insulin dapat menurun.<sup>98</sup> Metformin juga meningkatkan penggunaan glukosa oleh usus melalui metabolisme nonoksidatif atau anaerob, paling tidak hal ini terbukti pada binatang coba.<sup>99</sup> Lactat yang merupakan hasil akhir dari metabolisme nonoksidatif tersebut dimetabolisme dalam hati sebagai substrat untuk glukoneogenesis. Hal ini dapat mencegah kejadian hipoglikemik seperti yang terjadi pada pemberian oral anti diabetic lain.<sup>97</sup> Namun jika metformin sebagai monotherapy gagal menurunkan kadar glukosa, perlu dikombinasikan dengan obat lain seperti thiazolidinedione atau insulin. Pilihan lain adalah incretin enhancer (vildagliptin) yang mempunyai risiko hipoglikemik sangat rendah tetapi sangat berarti terhadap penurunan HbA<sub>1c</sub>.<sup>96</sup>

### **Konseling psikokologi**

DE pada DM lebih banyak disebabkan oleh faktor organik termasuk kelainan pembuluh darah ataupun saraf. Namun bukti menunjukkan bahwa 24 – 34% penderita DM baru mengalami depresi dan kemudian DE.<sup>101</sup> Hal ini menggambarkan bahwa faktor psikologis mempunyai kontribusi terhadap kejadian DE pada DM. Oleh karena itu konseling psikoseksual tentang kualitas, stabilitas, dan harapan dalam hubungan seksual di antara pasangan tersebut menjadi sangat penting. DE pada DM yang disebabkan oleh faktor psikologis, yang berhubungan dengan kecemasan, tidak suka terhadap pasangan seksual, atau masalah emosional lain, terapi yang tepat adalah konseling seksual. Selain itu latihan pemusatan sensasi juga cukup efektif dalam meningkatkan keyakinan dan kemampuan ereksi untuk mengatasi DE akibat kecemasan. Namun psikoseksual konseling secara sendiri sering tidak efektif untuk memperbaiki DE pada DM, oleh karena itu kedudukan psikoseksual konseling adalah sebagai terapi penunjang selain obat.

### **Pemberian Hormon**

Sepertiga pria penderita DM mengalami penurunan kadar Te sampai subnormal bahkan sampai mengalami defisiensi Te atau DHEA-S.<sup>102</sup> Bukti pada binatang maupun manusia menunjukkan bahwa defisiensi Te menyebabkan DE, dan pemberian Te sampai pada kadar normal mampu mengembalikan potensi seksualnya.<sup>6,103</sup> Konsekuensi dari defisiensi Te, pria DM selain mengalami ereksi akibat kelainan mikrovaskuler maupun makrovaskuler, juga mengalami penurunan libido dan mempunyai kadar NOS yang rendah. Pemberian obat penghambat enzim fosfodiesterase tipe 5 juga tidak efektif ketika kadar NOS intracavernosal menurun. Oleh karena itu pemberian hormon Te pada

penderita DM yang mengalami DE perlu dipertimbangkan, tentunya setelah dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium. Hasil trial pada 75 penderita DE dengan konsentrasi Te kurang dari 400 ng/dl yang dikelompokkan secara acak, kemudian diberi tambahan Te gel 5 gr/hr selain sildenafil 100 mg terbukti mampu meningkatkan fungsi ereksi lebih baik dibanding sildenafil secara tunggal.<sup>104</sup> Meskipun demikian peningkatan kadar Te total maupun bebas tersebut tidak mempunyai korelasi dengan kekuatan ereksi pada group yang mendapatkan Te-sildenafil. Hasil studi tersebut sekaligus menjelaskan bahwa pria yang mengalami defisiensi Te masih mendapatkan EN, tetapi tidak rigid sehingga tidak mampu melakukan penetrasi vagina.

### **Pemberian Inhibitor Enzim Fosfodiesterase**

Pemberian inhibitor enzim fosfodiesterase tipe 5 (PDE-5) merupakan pilihan pertama pada DE akibat DM. Berbagai bukti menunjukkan bahwa inhibitor PDE-5 mampu memperpanjang efek vasodilatasi NO untuk menginisiasi dan mempertahankan ereksi. Trial meta-analisis yang melibatkan 8 trial dan 976 sample yang dikelompokkan secara random menjadi 3 kelompok yaitu sildenafil, vardenafil, dan tadalafil, semua menunjukkan perbaikan ereksi pada penderita DE.<sup>105</sup>

#### **1. Sildenafil**

Sildenafil adalah PDE-5 yang pertama kali ditemukan dan terbukti efektif untuk mengatasi DE. Sildenafil yang diminum satu jam sebelum hubungan seksual, mampu memperbaiki DE oleh berbagai gangguan. Berbagai studi menunjukkan bahwa pemberian sildenafil dengan dosis 25 mg sampai 100 mg pada pria yang mengalami DE oleh sebab organik (70%), atau psikogenik (11%), atau campuran keduanya (18%) menunjukkan bahwa sebanyak 69%

mengalami sukses dalam berusaha melakukan hubungan seks dibanding placebo yang hanya 22%. Di sisi lain sildenafil hanya mampu memberikan perbaikan DE pada DM sebesar 56%.<sup>106</sup>

Efek samping yang mungkin timbul akibat pemberian sildenafil adalah sakit kepala, flushing, dan dyspepsia sebanyak 6–18%. Terhadap system kardiovaskuler sildenafil mempunyai efek menurunkan tekanan darah sebanyak 8 mm/Hg, yang tidak menimbulkan gejala apapun.<sup>107</sup> Sedangkan kombinasi dengan nitrat, sildenafil mampu menurunkan tekanan darah sampai lebih dari 50/25 mm/Hg dan syncope.<sup>108</sup> Oleh karena itu penggunaan nitrat merupakan kontra indikasi pada pemberian sildenafil. Sildenafil sendiri tidak mempunyai pengaruh buruk terhadap hemodinamik koroner, bahkan pada pria yang sedang mengalami penyakit jantung stabil atau berat sekalipun.<sup>106</sup> Meskipun demikian pemberian sildenafil tetap memerlukan perhatian ekstra pada penderita DE pada DM yang mengalami hypertrophic cardiomyopathy. Hal ini disebabkan oleh penurunan preload dan afterload yang dapat mengakibatkan peningkatan obstruksi aliran darah dan berakhir pada keadaan hemodinamik yang tidak stabil. Pemberian sildenafil secara hati-hati juga perlu dilakukan pada penderita DE yang dalam 6 bulan terakhir mengalami miokard infark, stroke, aritmia yang mengancam kehidupan, hipotensi (<90/50 mm/Hg), hypertension (> 170/110 mm/Hg), decompensasio cordis, angina yang tidak stabil, dan menggunakan obat yang menghambat CYP3A4 seperti erithromicin, ketokonazole, protease inhibitor, jus anggur. Sebaliknya pemberian sildenafil tidak boleh dilakukan bersama dengan pemberian rifampicin dan phenytoin, mengingat obat ini dapat mengurangi efektivitas sildenafil.<sup>106</sup>

Efek samping sildenafil yang lain adalah pada penglihatan. Sildenafil pada retina

mampu menghambat PDE-6 meskipun lemah. PDE-6 pada retina diperlukan untuk merubah signal cahaya menjadi signal listrik. Bukti menunjukkan bahwa pemberian sildenafil dengan dosis 100 mg pada 5 pria menyebabkan perubahan elektoretinogram setelah satu jam pemberian dan hilang setelah 6 jam. Namun kejadian tersebut bersifat reversible dan sama sekali tidak menyebabkan penurunan ketajaman visus, lapangan pandang, dan potensi gangguan visual lain.<sup>109</sup> Selain itu sildenafil juga dapat menyebabkan *blue vision* sebanyak 3% pada pria yang menggunakan sildenafil, namun kondisi ini berakhir secara spontan dalam 3 jam. Laporan lain menyebutkan bahwa pemberian sildenafil dan tadalafil dapat menimbulkan *nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy* (NAION).<sup>106, 110</sup> Namun hal ini tidak jelas apakah akibat pemberian sildenafil atau oleh faktor risiko lain seperti hipertensi, DM, usia di atas 50 th, dan dislipidemia. Mengingat kejadian ini berlangsung pada penderita yang juga mempunyai faktor risiko kerusakan pembuluh darah tersebut. Berdasar pada temuan tersebut maka *Food and Drug Administration* (FDA) telah meminta kepada produser sildenafil, tadalafil, dan vardenafil untuk menambahkan NAION pada label sebagai efek samping yang berpotensi timbul. Sildenafil, tadalafil, dan vardenafil juga mempunyai hubungan dengan pendengaran yang hilang secara mendadak. Laporan tersebut datang dari 29 pria yang mengalami kehilangan pendengaran secara mendadak setelah minum sildenafil dan vardenafil.<sup>106</sup> Meskipun belum ditemukan hubungan causal yang dapat dibuktikan, namun FDA tetap meminta agar potensi tersebut tetap dicantumkan dalam label.

## 2. Vardenafil

Vardenafil adalah PDE-5 yang lebih baru dibanding sildenafil. Vardenafil mempunyai struktur, onset, lama kerja, dan profil efek samping yang mirip dengan sildenafil. Vardenafil tersedia dalam kemasan 10 mg dan 20 mg. Meskipun tidak ada studi yang membandingkan efektivitas vardenafil dengan sildenafil secara langsung, namun vardenafil mempunyai efektivitas yang sebanding dengan sildenafil.<sup>111,112</sup> Bukti trial pada 805 pria umur 57 – 78 th dengan DE dengan berbagai sebab yang dibagi menjadi 4 group secara random masing-masing mendapatkan vardenafil 5 mg, 10 mg, 20 mg, dan placebo selama 6 bulan memberikan hasil bahwa vardenafil lebih efektif (64 – 80%) dibanding placebo (50%) dalam perbaikan penetrasi, dan 50 – 67% dibanding 32% dalam mempertahankan ereksi. Berbagai trial yang lain juga menunjukkan hasil yang sama. Pemberian vardenafil 10 mg dan 20 mg pada DM tipe 1 maupun tipe 2 selama 12 minggu menunjukkan bahwa perbaikan ereksi mencapai 57 – 72% dibanding placebo yang hanya mencapai 13%. Vardenafil juga mampu meningkatkan sukses penetrasi dan sukses hubungan seksual secara bermakna dibanding placebo.<sup>113</sup> Pemberian vardenafil perlu memperhatikan konsumsi lemak, mengingat bila vardenafil diberikan bersama dengan makanan yang mengandung lemak tinggi menyebabkan penurunan konsentrasi sebanyak 18% dan memperlambat penyerapan selama 1 jam.<sup>106</sup> Selain itu pemberian vardenafil sebaiknya tidak dilakukan pada penderita yang mengalami pemanjangan gelombang QT congenital, mengkonsumsi obat anti aritmia (quinidin, procainamid, amiodaron, dan sotalol), mengingat vardenafil dapat menyebabkan pemanjangan QT interval. Efek samping

mampu menghambat PDE-6 meskipun lemah. PDE-6 pada retina diperlukan untuk merubah signal cahaya menjadi signal listrik. Bukti menunjukkan bahwa pemberian sildenafil dengan dosis 100 mg pada 5 pria menyebabkan perubahan elektoretinogram setelah satu jam pemberian dan hilang setelah 6 jam. Namun kejadian tersebut bersifat reversible dan sama sekali tidak menyebabkan penurunan ketajaman visus, lapangan pandang, dan potensi gangguan visual lain.<sup>109</sup> Selain itu sildenafil juga dapat menyebabkan *blue vision* sebanyak 3% pada pria yang menggunakan sildenafil, namun kondisi ini berakhir secara spontan dalam 3 jam. Laporan lain menyebutkan bahwa pemberian sildenafil dan tadalafil dapat menimbulkan *nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy* (NAION).<sup>106, 110</sup> Namun hal ini tidak jelas apakah akibat pemberian sildenafil atau oleh faktor risiko lain seperti hipertensi, DM, usia di atas 50 th, dan dislipidemia. Mengingat kejadian ini berlangsung pada penderita yang juga mempunyai faktor risiko kerusakan pembuluh darah tersebut. Berdasar pada temuan tersebut maka *Food and Drug Administration* (FDA) telah meminta kepada produser sildenafil, tadalafil, dan vardenafil untuk menambahkan NAION pada label sebagai efek samping yang berpotensi timbul. Sildenafil, tadalafil, dan vardenafil juga mempunyai hubungan dengan pendengaran yang hilang secara mendadak. Laporan tersebut datang dari 29 pria yang mengalami kehilangan pendengaran secara mendadak setelah minum sildenafil dan vardenafil.<sup>106</sup> Meskipun belum ditemukan hubungan causal yang dapat dibuktikan, namun FDA tetap meminta agar potensi tersebut tetap dicantumkan dalam label.

## 2. Vardenafil

Vardenafil adalah PDE-5 yang lebih baru dibanding sildenafil. Vardenafil mempunyai struktur, onset, lama kerja, dan profil efek samping yang mirip dengan sildenafil. Vardenafil tersedia dalam kemasan 10 mg dan 20 mg. Meskipun tidak ada studi yang membandingkan efektivitas vardenafil dengan sildenafil secara langsung, namun vardenafil mempunyai efektivitas yang sebanding dengan sildenafil.<sup>111,112</sup> Bukti trial pada 805 pria umur 57 – 78 th dengan DE dengan berbagai sebab yang dibagi menjadi 4 group secara random masing-masing mendapatkan vardenafil 5 mg, 10 mg, 20 mg, dan placebo selama 6 bulan memberikan hasil bahwa vardenafil lebih efektif (64–80%) dibanding placebo (50%) dalam perbaikan penetrasi, dan 50 – 67% dibanding 32% dalam mempertahankan ereksi. Berbagai trial yang lain juga menunjukkan hasil yang sama. Pemberian vardenafil 10 mg dan 20 mg pada DM tipe 1 maupun tipe 2 selama 12 minggu menunjukkan bahwa perbaikan ereksi mencapai 57–72% dibanding placebo yang hanya mencapai 13%. Vardenafil juga mampu meningkatkan sukses penetrasi dan sukses hubungan seksual secara bermakna dibanding placebo.<sup>113</sup> Pemberian vardenafil perlu memperhatikan konsumsi lemak, mengingat bila vardenafil diberikan bersama dengan makanan yang mengandung lemak tinggi menyebabkan penurunan konsentrasi sebanyak 18% dan memperlambat penyerapan selama 1 jam.<sup>106</sup> Selain itu pemberian vardenafil sebaiknya tidak dilakukan pada penderita yang mengalami pemanjangan gelombang QT congenital, mengkonsumsi obat anti aritmia (quinidin, procainamid, amiodaron, dan sotalol), mengingat vardenafil dapat menyebabkan pemanjangan QT interval. Efek samping

vardeafil mirip dengan efek samping sildenafil, tetapi menurun dengan berjalannya waktu; sedangkan blue vision sejauh ini belum ditemukan. Seperti sildenafil, pemberian vardeafil juga merupakan kontra indikasi pada orang yang menggunakan nitrat. Pemberian vardeafil juga perlu dilakukan secara hati-hati pada penderita yang mengkonsumsi beta bloker sebelum menggunakan vardeafil.

### 3. Tadalafil

Tadalafil adalah PDE-5 yang mempunyai struktur kimia berbeda dengan sildenafil maupun vardeafil. Meskipun tidak ada studi yang secara langsung membandingkan efektifitas antara tiga PDE-5 inhibitor tersebut, namun tadalafil juga mempunyai efektifitas yang sama dengan sildenafil tetapi mempunyai lama bekerja yang lebih panjang. Bukti efikasi tersebut datang dari trial pada 1112 pria dengan DE yang mendapatkan 2,5, 5, 10, dan 20 mg tadalafil dan placebo. Dibanding dengan placebo, pemberian tadalafil semua dosis pada perbaikan ereksi dan sukses hubungan seksual mencapai 75% sampai 81%, sedangkan pada placebo hanya terjadi 32%.<sup>114</sup> Studi lain pada 348 pria dengan DE menunjukkan bahwa pemberian tadalafil 20mg mampu meningkatkan keberhasilan usaha hubungan seksual dalam 36 jam dibanding placebo yang hanya 28%. Efek samping tadalafil mirip dengan sildenafil, selain nyeri punggung yang terjadi pada pemberian 20 mg tadalafil.<sup>106</sup> Secara umum nyeri punggung muncul setelah 12 jam mengkonsumsi tadalafil, bersifat ringan, dan hilang dalam 48 jam. Tidak terjadi efek samping pada penglihatan (*blue vision*), karena tadalafil tidak mempunyai reaksi silang dengan PDE-6 pada retina. Sedangkan efek samping pada pendengaran yang hilang secara mendadak sama dengan sildenafil

maupun vardeafil. Seperti PDE-5 inhibitor lain. Tadalafil juga tidak boleh diberikan pada penderita yang mengkonsumsi nitrat. Meskipun waktu paruh tadalafil lebih lama dibanding sildenafil dan vardeafil, namun waktu yang dibutuhkan untuk interaksi dengan nitrat tidak mengalami pemanjangan. Oleh karena itu penggunaan nitrat disarankan paling tidak 48 jam setelah pemberian tadalafil terakhir.<sup>115</sup>

Penggunaan PDE-5 inhibitor pada penderita prostat hiperplasia benigna yang juga sedang menggunakan alfa bloker perlu diperhatikan, mengingat kombinasi penggunaan keduanya menyebabkan ortostatik hipotensi. Oleh karena itu penggunaan PDE-5 inhibitor pada pengguna alfabloker disarankan dimulai dengan dosis yang paling rendah dan pada keadaan pengguna alfa bloker sudah stabil. Di sisi lain apabila penderita sudah menggunakan PDE-5 inhibitor, pemberian alfa bloker sebaiknya dimulai dengan dosis yang paling rendah. Perhatian juga perlu diberikan pada pengguna alkohol yang ingin mengkonsumsi PDE-5 inhibitor, mengingat ortostatik hipotensi juga dapat terjadi pada penggunaan PDE-5 bersama dengan minum alkohol.<sup>115</sup> Mengacu pada reaksi silang yang terjadi pada PDE-5 inhibitor dengan PDE-6 pada retina sehingga dapat terjadi *blue vision*, maka perlu pertanyakan juga bagaimana dengan PDE-11 yang ada di testes dan hipofisis, apakah juga terjadi reaksi silang? Studi pada 421 pria umur 45 th yang secara random mendapatkan placebo dan tadalafil 10 mg dan 20 mg selama 6 bulan, menunjukkan bahwa tidak ada perubahan apapun terhadap konsentrasi, motilitas, dan morfologi spermatozoa. Selain itu juga tidak menunjukkan ada perubahan pada kadar LH, FSH, dan testotestone.<sup>106</sup>

Sildenafil, vardeafil, dan tadalafil adalah PDE-5 inhibitor yang mampu membuat penis

ereksi setelah mendapatkan rangsangan seks yang memadai, dengan perbedaan pada onset dan lama kerja. Sildenafil dan vardenafil efektif dalam 30 menit dan berakhir setelah 4 jam pemberian, sementara tadalafil efektif dalam 16 menit dan berakhir setelah to 36 jam pemberian. Selain itu sildenafil dan vardenafil mesti dikonsumsi dalam keadaan lambung kosong, sedangkan tadalafil dapat dikonsumsi tanpa memperhatikan kondisi lambung berisi makanan atau kosong. Namun demikian 30% penderita DE pada DM tidak memberi respon pada pemberian PDE-5 inhibitor. Beberapa penemuan baru activator dan atau stimulator soluble guanosin siklase (sGC) seperti YC-1 dan BAY-41 2272 dapat memacu ereksi penderita DE pada DM, namun hal ini masih memerlukan penelitian klinik lebih lanjut.<sup>116</sup>

Apabila pengobatan sebagaimana diuraikan di atas tidak membuahkan hasil, maka pengobatan lini kedua perlu dipertimbangkan. Pengobatan lini kedua adalah penyuntikan sendiri obat ke dalam penis (injeksi penis; IP), intraurethral (IU), dan alat vacuum (AV).

### **Injeksi Penis**

Terapi DE dengan Injeksi yang sudah banyak dilakukan adalah dengan menginjeksikan prostaglandin E1, papaverin, atau pentholamin pada corpus cavernosum penis. Penggunaan obat tersebut berdasarkan pada fakta bahwa penis yang dalam keadaan tidak ereksi secara fisiologis dipertahankan oleh system saraf simpatis. Oleh karena itu injeksi berbagai obat yang bersifat vasoaktif ke corpus cavernosus, menyebabkan hambatan terhadap dorongan relaksasi otot halus trabeculae dalam corpus cavernosus penis hilang. Konsekuensi dari kejadian tersebut adalah aliran darah yang menuju ruang sinusoid corpus cavernosus menjadi deras, diikuti oleh peningkatan tekanan

intracavenosus yang tinggi, dan mampu menekan vena emisaria, sehingga menimbulkan ereksi. Penyuntikan hanya perlu dilakukan pada salah satu sisi corpus cavernosus, yang akan menyebar sendiri ke corpus cavernosus sisi lain, mengingat kedua corpus cavernosus tersebut ada hubungan. Oleh karena itu ereksi akan segera terjadi setelah beberapa menit obat diinjeksikan dan menyebar. Untuk melaksanakan penyuntikan tersebut diperlukan edukasi dan latihan yang baik sehingga pria dapat menyuntik sendiri dengan lancar.<sup>106,117,118</sup>

Dosis pemberian awal secara titrasi adalah 1.25 mcg, dapat ditingkatkan menjadi 2.5 mcg, 5 mcg, kemudian diikuti dengan peningkatan 5 - 10 mcg tergantung respon ereksinya sampai pada dosis yang mampu membuat ereksi dan dapat digunakan untuk hubungan seksual, tidak lebih dari 1 jam. jika samasekali tidak ada respon dosis permulaan 1.25 mcg dapat ditingkatkan langsung menjadi 5 - 7.5 mcg, yang kemudian dapat diikuti dengan peningkatan 5 - 10 mcg. Pemberian dosis prostaglandin E1 sebagaimana tersebut di atas tidak boleh melebihi 40 mcg. Selain itu pemberian dosis awal perlu dilakukan di tempat praktek dokter, dan pasien harus tetap berada di ruang dokter sampai penis mengalami detumescen lengkap. Bila tidak ada respon penyuntikan berikutnya dengan dosis yang lebih tinggi dapat diberikan dalam satu jam. Bila tetap tidak ada respon, perlu dilakukan jeda satu hari, mengingat peningkatan dosis menimbulkan rasa tidak nyaman dan sakit. Sekali dosis yang tepat dapat dicapai, pasien boleh melakukan injeksi sendiri dengan dosis tersebut, tidak boleh lebih dari 3 kali perminggu, dan diperlukan jeda paling tidak 24 jam di antara 2 injeksi. Injeksi penis, meskipun dapat dilakukan di rumah oleh pemakai, namun bukti menyebutkan bahwa 31% dari mereka menghentikan sendiri, yang disebabkan

karena sakit, tidak nyaman, kurang efektif, tidak ada follow up, tidak suka menyuntik sendiri, dan problem lain. Sedangkan bagi pria yang tetap menggunakan injeksi 87% merasa puas, demikian pula dengan 86% pasangannya.<sup>119</sup> Meskipun tingkat keberhasilan injeksi intra penis untuk mengatasi DE relative tinggi, namun tingkat penghentian penyuntikan juga cukup tinggi sehingga secara jangka panjang injeksi intra penis tersebut tidak memuaskan pada banyak pria. Hasil penyuntikan prostaglandin intra penis harus dibaca 15 menit sesudah penyuntikan pada posisi berdiri dengan urutan bahwa: E0 = tidak ada respon; E1 = sedikit ereksi, tidak ada rigiditas; E2 = ereksi sedang, tidak ada rigiditas; E3 = ereksi penuh, tidak ada rigiditas; E4 = ereksi penuh, rigiditas sedang; E5 = ereksi penuh, rigiditas penuh.

Efek samping yang paling banyak adalah rasa sakit pada penis, terjadi pada 50% pria yang menggunakan injeksi, dan menjadi alasan mereka menghentikan penyuntikan. Efek samping lain adalah priapismus. Priapismus adalah ereksi yang berkepanjangan lebih dari 4–6 jam, hal ini merupakan kedaruratan medis yang membutuhkan perhatian oleh ahli urologi untuk menghilangkan sumbatan dalam corpus cavernosus.<sup>120</sup> Kejadian priapismus adalah 6% pada pria yang menggunakan injeksi prostaglandin E1 (alprostadil) dan 11% menggunakan injeksi papaverin. Evaluasi terhadap efek priapismus menyebutkan bahwa priapismus yang berlangsung 36 jam berhasil diterapi dengan mengaspirasi darah sebanyak 10–20 cc, kemudian diikuti oleh injeksi epineprin 10–20 mcg yang dilarutkan dalam 1 ml garam fisiologis setiap 5 menit sampai detumesen, sambil memonitor tekanan darah dan nadi, tanpa ada fibrosis pada corpus cavernosus.<sup>121</sup> Priapismus yang berlangsung lebih dari 48 jam, penyambungan

glandulocavernosal sangat diperlukan agar penis dapat mengalami detumesen. Semua pria yang melakukan injeksi tersebut mengalami fibrosis corpus cavernosus, dan semuanya tidak dapat lagi melanjutkan injeksi intra penis, kecuali satu.<sup>122</sup> Injeksi papaverin ke dalam corpus cavernosus dapat beredar ke sirkulasi sistemik dan menjadi hepatotoksik, sehingga test fungsi livernya tidak normal.<sup>123</sup> Di sisi lain prostaglandin E1 hanya dimetabolisme di dalam corpus cavernosus, sehingga tidak menyebabkan gangguan fungsi liver. Prostaglandin E1 selain dapat diinjeksikan ke dalam penis, ada bentuk lain yang dapat diberikan melalui urethra (MUSE). Studi trial klinik yang dilakukan untuk membuktikan kemanjuran MUSE dibanding placebo menunjukkan bahwa 2/3 pria dari 1511 pria yang menggunakan MUSE mendapatkan ereksi yang cukup untuk melakukan hubungan seksual, kemudian dibagi menjadi dua secara random masing-masing mendapatkan placebo dan MUSE. Hasilnya menunjukkan bahwa 65% pengguna MUSE berhasil melakukan hubungan seksual paling tidak dalam sekali kesempatan dibanding placebo yang hanya 19% berhasil menjalani hubungan seksual. Di antara pria pengguna MUSE yang memberi respon tersebut, 7 dari 10 pemakaian selalu diikuti oleh hubungan seksual yang berhasil juga.<sup>124</sup> Sesudah memasukkan MUSE ke urethra, sebaiknya dilakukan masase penis agar obat dapat terdistribusi secara merata dalam corpus cavernosus. Efek sistemik jarang terjadi akibat pemberian MUSE, demikian pula dengan priapismus bila dibanding dengan pemberian secara injeksi.

#### **Terapi Vacuum**

Terapi lini kedua selain penyuntikan maupun insersi PGE1 ke penis adalah penggunaan tekanan vakum untuk

membangkitkan aliran darah arteri masuk ke corpus cavernosum, yang kemudian ditutup dengan cincin penutup untuk menghentikan aliran darah vena ke luar dari penis. Pemasangan alat ini memerlukan ketrampilan teknik yang tinggi agar efektif dalam penggunaan. Sekali seorang pria dapat memasang alat vacuum dan cincin dengan baik, serta merasakan kenyamanan, selanjutnya akan mengalami ereksi yang cukup untuk penetrasi vagina dan melakukan hubungan seksual. Bagaimanapun mereka tidak mampu men ejakulasikan cairan seminal ke luar, mengingat cincin yang dipasang pada pangkal penis juga menekan urethra. Tingkat keberhasilan alat vacuum untuk membangkitkan ereksi pada pria DE sebanyak 67%, sedangkan tingkat kepuasannya bervariasi antara 25 – 49%. Satu studi menunjukkan bahwa evaluasi terhadap 18 pria dengan kuisner selama 6 bulan, 16 (89%) mampu mencapai kepuasan ereksi, dan secara keseluruhan tingkat kepuasan adalah 83%. Enambelas dari 18 pria mengaku dapat dengan mudah menggunakan alat vacuum.<sup>106,125</sup>

### **Penis protesa**

Penggunaan protesa penis untuk terapi disfungsi ereksi sudah dilakukan sejak tahun 1950. Pertama kali yang digunakan adalah tulang rawan iga, yang kemudian berkembang menjadi batang polyethylene, dan silicon.<sup>126</sup> Keberhasilan obat dan injeksi intra penis sangat mengurangi keinginan pria DE menggunakan protesa penis untuk mengatasi DE. Meskipun demikian, sampai sekarang masih tetap ada pria DE yang ingin menggunakan terapi protesa penis ketika tidak mendapatkan respon yang memadai dengan obat PDE inhibitor, injeksi intra penis, dan tidak suka terhadap alat vacuum. Saat

ini protesa penis tersedia dalam 2 tipe yaitu tipe batang yang lunak dan dapat dibengkokkan (semi rigid) dan tipe protesa yang dapat dikembangkan (inflatable). Batang semi-rigid telah tersedia sejak beberapa decade yang lalu, mudah dipakai tetapi menyebabkan ereksi permanen. Meskipun demikian alat ini masih terus dipakai dengan baik, namun jumlah pemakai kurang dari 10% dari pengguna protesa penis.<sup>127</sup>

Jenis kedua adalah protesa penis yang dapat dikembangkan, dan dirancang sedekat mungkin sesuai dengan fungsi normal penis yaitu yang mampu rigid dan flasid. Alat tersebut tersedia dalam 2 macam. Pertama protesa penis yang terdiri dari dua silinder yang berlubang yang diletakkan dalam corpus cavernosus, kemudian saline reservoir, dan pompa. Sedangkan yang kedua terdiri dari penile cylinders, pompa skrotum, retro pubic reservoir.<sup>106,128</sup> Ereksi dapat dicapai dengan memencet pompa secara berulang, tiap kali pencetan cairan akan ditransfer dari reservoir menuju silinder intracavernosa hingga rigiditas yang adekuat dapat dicapai. Untuk mengembalikan pada keadaan flasid dilakukan penekanan terhadap kelep dalam pompa skrotum sehingga cairan dalam silinder kembali ke reservoir. Rancangan dan bahan untuk pembuatan penis protesa terus mengalami perbaikan untuk meningkatkan tingkat kepuasan pasien sehingga lebih dari 90%.<sup>129</sup> Efek samping yang berpotensi terjadi adalah berhubungan dengan anesthesia, luka infeksi, dan kegagalan mekanik yang memerlukan pembedahan untuk melepaskan dan memasang kembali protesa agar berfungsi lebih baik. Implantasi penis prostat tidak dapat dilakukan bila terdapat infeksi systemic, pulmonal, saluran kemih dan cutaneous. Selain itu penis sendiri harus bebas dari dermatitis, luka, atau lesi cutaneous lain.<sup>126</sup>

### Pemberian Antioksidan

Hiperglikemia pada DM memacu pembentukan ROS terutama yang berasal dari mitokondria sel endothel melalui rantai pernafasan pada komplek I dan III.<sup>130</sup> Peningkatan produksi ROS yang tinggi membuat keseimbangan antara prooksidan dan antioksidan bergeser ke arah prooksidan. Kondisi tersebut selain menyebabkan endothel pembuluh darah mengalami stress oksidatif, juga memudahkan NO bereaksi dengan superoksida ( $O_2^{\cdot}$ ) membentuk radical nitrogen species (RNS) peroksi nitrit (ONOO) yang lebih reaktif dan berbahaya. ONOO mampu merubah fungsi biomolekul dengan cara nitrasi protein dan peroksidasi lipid. Akibat nitrasi tersebut menyebabkan channel potassium tidak mampu mengatur relaksasi pembuluh darah.<sup>131,132</sup> ONOO juga mampu merusak DNA utas tunggal dan menurunkan bioavailabilitas NO sehingga menyebabkan kegagalan relaksasi dan hambatan efek anti proliferative NO. Lebih lanjut ONOO juga mampu mengoksidasi tetrahydrobiopterin ( $BH_4$ ), yang merupakan cofactor penting untuk NOS, sehingga menyebabkan uncoupling NOS yang lebih menghasilkan  $O_2^{\cdot}$  daripada NO,<sup>133</sup> dengan akibat peningkatan risiko DE. Selain itu, berbagai bukti menunjukkan bahwa penis penderita DM dengan DE, atau pada binatang yang dibuat DM dengan induksi streptozotocin mempunyai kadar nitrit dan nitrat lebih rendah,<sup>134</sup> kadar superoksida dan malondialdehid lebih tinggi dibanding non DM-DE.<sup>41</sup> Sel endothel dan otot polos penis terbukti mengandung isoform SOD yang mengkonversi superoksida menjadi hydrogen peroksida.<sup>41,135</sup> Darah cavernosal dari pria juga mengandung vitamin C, albumin, bilirubin, dan asam urat.<sup>136</sup> Percobaan pada binatang coba menunjukkan bahwa, penurunan kadar antioksidan menyebabkan stress oksidatif pada

penis, sementara terapi dengan antioksidan mampu memperbaiki fungsi endotel dan kemampuan ereksi. Vitamin E, sodium selenat, vitamin C, asam lipoat alfa dan asam linoleat gama, dan melatonin, mampu memperbaiki fungsi saraf dan endothel dalam corpus cavernosum.<sup>41,137</sup> Over ekspresi SOD secara invivo dengan cara transfer gen ke penis tikus yang menderita DM mengurangi peningkatan kadar superoksida anion dan memperbaiki fungsi ereksi.<sup>135</sup> Berbagai fakta tersebut menunjukkan bahwa stress oksidatif merupakan penyebab utama DE pada DM.

Untuk mengurangi kerusakan sel akibat stress oksidatif pada DE akibat DM maka pemberian antioksidan merupakan tindakan yang sangat tepat. Antioksidan didefinisikan sebagai bahan yang mampu melindungi sel dari kerusakan yang ditimbulkan oleh oksidan dengan cara menekan sintesis, mengeliminasi, dan melawan aksinya. Dikenal dua macam antioksidan yaitu antioksidan preventif dan antioksidan pemecah rangkaian reaksi (*chain breaking reaction*), yang bersifat alami.<sup>138,139</sup> Antioksidan preventif adalah antioksidan yang mampu menekan atau menghambat pembentukan oksidan pada fase inisiasi seperti enzim catalase, peroksidase, dan glutation peroksidase.<sup>138</sup> Meskipun demikian aksi antioksidan preventif, tetap menyisakan oksidan dalam jumlah sedikit. Jumlah oksidan yang tersisa akan bertambah besar apabila ditambah oleh oksidan yang berasal dari luar. Oleh karena itu diperlukan *Chain breaking* antioksidan yang berguna untuk memecah rangkaian reaksi oksidan pada fase propagasi. Antioksidan alami yang termasuk golongan ini terbagi menjadi dua bagian. Bagian yang pertama adalah antioksidan yang larut dalam air seperti superoksida desmutase (SOD), asam urat, bilirubin, albumin, thiols, dan vitamin C. Sedangkan vitamin E, carotenoid, ubiquinol, dan polifenol (flavonoid) adalah

antioksidan yang larut dalam lemak. Aktivitas antioksidan sangat ditentukan tidak saja oleh sifat kimia dan konsentrasi, tetapi juga oleh mobilitas dan lokasi antioksidan dalam lingkungan mikro. Vitamin E, adalah suatu antioksidan yang sangat efektif. Hal ini disebabkan karena vitamin E bersifat lipofilik, mempunyai mobilitas vertikal dalam membran, serta mempunyai kemampuan mereduksi yang tinggi. Mengingat cara kerja antioksidan adalah memberi donor hydrogen pada oksidan aktif maka hasil reaksi ini akan menghasilkan oksidan baru. Oleh karena itu keberhasilan antioksidan ini dipengaruhi oleh kadar oksidan dan agen pereduksi lain dalam tubuh. Antioksidan hidrofilik seperti vitamin C adalah antioksidan yang bekerja pada fase cair, oleh karena itu tidak dapat bekerja pada membran dan tidak dapat bertindak sebagai antioksidan pemecah rantai. Namun demikian keberadaan vitamin C tetap penting mengingat sebagian oksidan dibentuk dalam fase cair yang kemudian melakukan penetrasi ke membran, yang merusak dan memperberat kerusakan sel.<sup>138,139</sup> Di dalam tubuh terjadi saling pengaruh antara vitamin E, oksidan, dan vitamin C. Reaksi antara vitamin E dengan oksidan peroksil menghasilkan oksidan vitamin E. vitamin C kemudian bereaksi dengan oksidan vitamin E membentuk vit E dan oksidan vitamin C. Oksidan vitamin C kemudian bereaksi dengan glutathion tereduksi membentuk vitamin C dan glutathion teroksidasi. Glutathion teroksidasi oleh enzim glutathion reduktase yang memerlukan selenium dikembalikan menjadi glutathion tereduksi. Mengacu pada networking berbagai vitamin tersebut maka pemberian antioksidan pada pria DM yang mengalami DE adalah kombinasi vitamin E, vitamin C, glutathion, dan selenium. Sayangnya beberapa studi menyebutkan bahwa meskipun antioksidan tersebut dan beberapa antioksidan lain seperti

ubiquinon dan N-acetylcystein, mampu menurunkan oksidan pada binatang coba, namun kurang efektif pada manusia, mengingat antioksidan tersebut tidak secara bermakna terakumulasi dalam mitokondria.<sup>139</sup> Antioksidan lain yang banyak terdapat dalam makanan manusia adalah polifenol seperti lignin: (walnut/sejenis kenari, sereal); proantocyanin (anggur); antocyanin (buah, sayuran); isoflavons (kedelai); cathecin (teh, anggur); tannin (teh, kacang), quercetin (anggur, bawang); naringenin (buah citrus); cafeic acid phenethyl ester – CAPE (propolis). Antioksidan golongan polifenol tersebut secara epidemiologis terbukti mampu menurunkan risiko penyakit kardiovaskuler. Selain itu polifenol juga mampu menekan sintesis collagen type I dan meningkatkan collagen type III yang berhubungan dengan elastisitas pembuluh darah. CAPE, polifenol yang merupakan constituent propolis ternyata terbukti mampu menurunkan kadar lipoperoksida, meningkatkan SOD, dan glutathion peroksidase pada paparan gelombang electromagnetic 900 MHz.<sup>140</sup> Antioksidan yang sedang dikembangkan dan mempunyai daya akumulasi yang tinggi dalam mitokondria adalah ubiquinol. Saat ini ubiquinol tengah dibuktikan pada hepatitis dan Parkinson. Meskipun data klinik cukup menjanjikan, namun studi klinik lebih lanjut masih diperlukan untuk menilai keefektifan dan keamanannya.<sup>130</sup>

#### **Obat Tambahan Lain**

Penderita DM mempunyai kadar EPC rendah, padahal EPC merupakan sel stem yang berasal dari sumsum tulang dan beredar dalam darah untuk memperbaiki sel endothel yang rusak. Oleh karena itu upaya untuk meningkatkan kadar EPC yang beredar menjadi sangat penting. Berbagai obat yang terbukti mampu meningkatkan kadar EPC

yang berdar pada DM meliputi: (i) asam folat, studi yang dilakukan oleh Oostrom dkk. menunjukkan bahwa asam folat 5 mg/hr selama 4 minggu pada penderita DM tipe 1 mampu menormalkan ekspresi gen EPC seperti pada orang sehat. Hal ini diduga kuat disebabkan oleh lintasan signaling yang dimodulasi oleh asam folat.<sup>141</sup>; (ii) statin, pemberian statin, selain dapat merangsang produksi eNOS dan fungsi endothel melalui stabilisasi eNOS mRNA, juga mempengaruhi aktivitas EPC. Selain itu secara invitro, statin berpengaruh terhadap proliferasi, migrasi, dan survival EPC melalui signaling lintasan Akt, suatu lintasan yang terlibat dalam pertumbuhan dan pertahanan hidup sel. Lebih lanjut statin juga mampu mencegah penuaan EPC dengan cara menstabilkan telomere melalui telomere repeat binding factor, TRF2 yang ditingkatkan oleh statin.<sup>142</sup>

#### Kesimpulan:

Penderita DM tipe apapun yang ditandai oleh hyperglycemia, sesuai dengan perjalanan waktu dapat menyebabkan pria DM tidak mampu ereksi, bahkan diperkirakan 7 – 10 th lebih cepat, dan lebih berat daripada pria non DM. Lebih dari itu DE pada DM juga memperburuk kualitas hidup, dan kurang responsive terhadap pengobatan secara oral dibanding non-DM.

Hiperglikemia menyebabkan sel endothel terpapar oleh glukosa secara tidak terkontrol, sehingga memacu disfungsi endothel. Hal ini disebabkan karena hiperglikemia sel endothel menyebabkan over produksi superoksida

dari rantai pernafasan mitokondria. Peningkatan produksi superoksida kemudian menimbulkan rangsangan terhadap empat lintasan dasar biokimia yang menyebabkan kerusakan DNA. Empat lintasan tersebut adalah: (i) Pembentukan *advance glycation end products* (AGE); (ii) pengaktifan protein kinase C (PKC) melalui peningkatan produksi diasil gliserol (GAG); (iii) peningkatan aliran *polyol pathway*; dan (iv) peningkatan aliran *hexosamine pathway*. Lintasan GAD-PKC merupakan salah satu lintasan yang paling kuat berhubungan dengan kelainan vaskuler akibat DM.

Untuk menentukan etiologi DE pada DM perlu dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan lain. Anamnesis dan pemeriksaan fisik mempunyai sensitifitas 95%, tetapi hanya mempunyai spesifitas 50%. Oleh karena itu perlu ada tambahan pemeriksaan lain untuk memaksimalkan spesifitas.

Pengobatan DE pada DM untuk mengembalikan dua fungsi vital seksual yaitu: (i) mendapatkan dan mempertahankan ereksi, dan (ii) mengaktifkan kembali libido. Beberapa cara pengobatan DE telah banyak tersedia, tetapi tidak satupun yang khusus untuk penderita DM. Mengingat ada empat faktor yang terlibat dalam mekanisme ereksi pada DM yang mengalami gangguan, maka pengobatan DE pada DM perlu difokuskan kepada empat faktor yang terlibat dalam mekanisme ereksi : pembuluh darah, saraf, hormon, dan kondisi psikologi

Daftar Pustaka ada pada redaksi