

# **TINJAUAN UMUM PENYAKIT DISFUNGSI EREKSI**



**Disusun Oleh:**

**Yuktiana Kharisma, dr., M.Kes**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM BANDUNG**

**2017**

## **Bab I**

### **Pendahuluan**

Disfungsi ereksi adalah kegagalan penis dalam mencapai ereksi yang cukup untuk melakukan sexual intercourse. Disfungsi ereksi (DE) harus dibedakan dari gangguan libido, ejakulasi maupun infertilitas, yang patofisiologinya berbeda

Insidensi disfungsi ereksi paling banyak pada lelaki lebih muda dari 40 tahun, tetapi meningkat sesuai usia. Walaupun hubungan langsung dengan proses penuaan tidak jelas, disfungsi ereksi diasumsikan sebagai gejala proses penuaan pada laki-laki. Disfungsi ereksi diduga berhubungan dengan kondisi medis pasien (hipertensi, aterosklerosis, hiperlipidemia, DM, gangguan psikiatrik) atau obat yang dikonsumsi untuk penyakit tersebut.

Disfungsi ereksi dapat diakibatkan abnormalitas tunggal ataupun kombinasi dari keempat sistem yang penting dalam fungsi ereksi, yaitu sistem vaskuler, neurologik, hormonal, dan psikologis.

Dampak dari penyakit ini cukup signifikan, dimana hal ini dapat bermanifestasi sebagai gangguan psikiatrik seperti depresi, ansietas atau malu. Akibatnya hal ini menurunkan kualitas hidup penderitanya disamping kepatuhan terhadap pengobatan juga menjadi masalah. Karenanya penanganan kasus ini harus tepat dan terarah.

Makalah ini disusun dengan harapan mampu memberikan gambaran mengenai intervensi farmakologi pada pasien disfungsi ereksi melalui pendekatan patofisiologi penyakitnya. Dengan demikian terapi ideal (onsetnya harus cepat, efektif dan nyaman, murah dengan efek samping serius yang rendah, serta tanpa interaksi yang serius) dapat tercapai.

## **Bab II**

### **PEMBAHASAN**

#### **2.1 Definisi**

Disfungsi seksual pada laki-laki merupakan ketidak mampuan untuk mencapai kepuasan pada hubungan seksual, dapat berupa masalah ereksi atau emisi, ejakulasi maupun orgasmus. Beberapa keadaan lain juga disebut disfungsi seksual seperti peningkatan dan penurunan libido, dan infertil. (Lue TF, 2000; Lee M, 2005)

Disfungsi ereksi (impotensi) yaitu kegagalan penis dalam mencapai ereksi yang cukup untuk melakukan seksual intercourse (coitus); ejakulasi prematur adalah ejakulasi tak terkontrol sebelum atau segera setelah masuk vagina, hal sebaliknya dapat terjadi yaitu ejakulasi lambat dan ejakulasi retrograd; infertil adalah kondisi dengan insufisiensi jumlah sperma atau motilitas tidak adekuat sehingga gagal membuahi ovum. Pasien dapat menderita satu atau lebih disfungsi seksual. (Lue TF, 2000; Lee M, 2005)

#### **2.2 Fisiologi Ereksi yang normal**

Ereksi yang normal memerlukan fungsi penuh dari berbagai sistem fisiologik: vaskuler, saraf dan hormonal. Pasien juga harus menerima stimulus seksual. Ereksi penis berlangsung melalui beberapa fase. (Lue TF, 2000)

1. Fase flasid.

Aliran vena dan arteri minimal, kadar gas darah ekual terhadap kadarnya dalam darah vena.

2. Fase pengisian lambat

Peningkatan aliran darah di arteri pudenda selama tonus sistolik dan diastolik.

Penurunan tekanan arteri pudenda interna, tekanan intracavernosus tidak berubah.

Pemanjangan sebagian penis.

3. Fase *tumescent* (pengisian cepat)

Peningkatan tekanan intracavernosus sampai ereksi mencapai maksimal. Penis menunjukkan pembesaran dan pemanjangan serta berdenyut. Aliran darah arteri menurun sejalan dengan peningkatan tekanan. Ketika tekanan intracavernosus meningkat melebihi tekanan diastolik, aliran hanya terjadi pada saat sistolik.

4. Fase ereksi maksimal

Tekanan intracavernosus dapat meningkat menyamai tekanan sistolik. Tekanan arteri pudenda interna meningkat tapi tetap lebih rendah dari tekanan sistemik. Aliran arteri lebih rendah dari fase pengisian tapi lebih tinggi dari fase flasid. Walaupun kanal vena biasanya tertekan, aliran vena sedikit lebih tinggi dibandingkan pada fase flasid. Kadar gas darah mendekati kadar di arteri.

5. Fase ereksi rigid atau skeletal

Akibat kontraksi muskulus ischiocavernosus, tekanan intracavernosus meningkat melebihi tekanan sistolik, sehingga ereksi menjadi rigid. Selama fase ini hampir tidak ada aliran darah ke arteri cavernosus, tapi durasi yang pendek mencegah timbulnya iskhemia atau kerusakan jaringan.

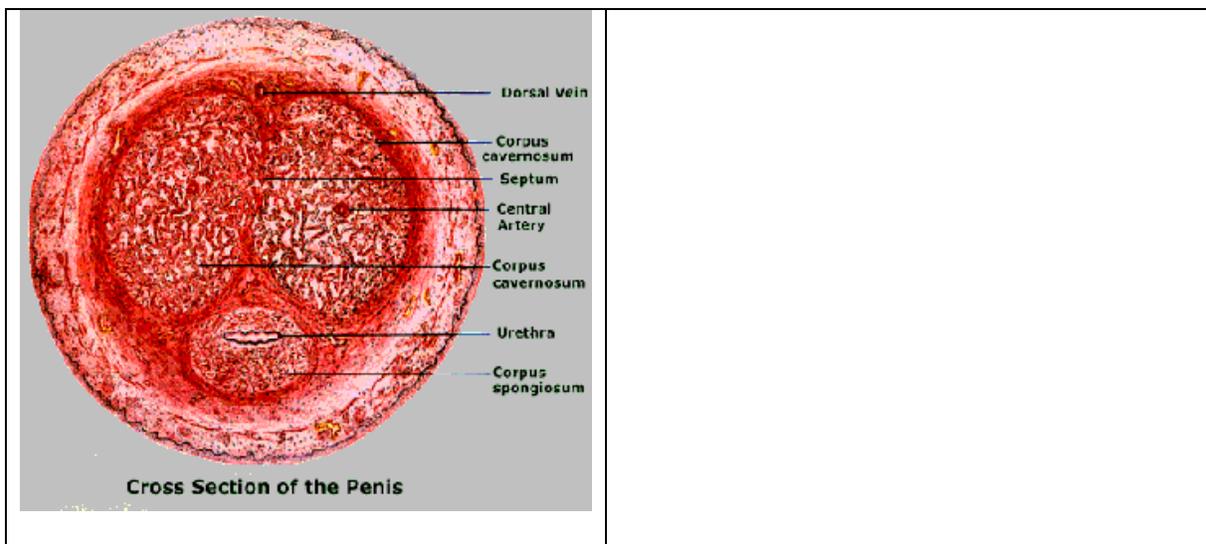
6. Fase *detumescent* (pengosongan)

Setelah ejakulasi, muncul tonus simpatis, sehingga otot polos sekitar sinusoid dan arteriol kontraksi. Pengurangan aliran darah ini efektif menimbulkan keadaan flasid, mengurangi sebagian besar darah dari sinusoid dan membuka kembali

kanan vena. Penis kembali pada kondisi flasid, baik besarnya maupun panjangnya.  
(Lue TF, 2000)

### 2.2.1 Sistem Vaskuler

Penis berisi dua corpora cavernosus pada bagian dorsal dan satu corpus spongiosum pada bagian ventral. Corpus spongiosum mengelilingi uretra dan membentuk gland penis. Komposisi corpora terdiri jaringan-jaringan yang berhubungan satu dengan yang lain, dan bila terisi darah mengakibatkan ereksi. Corpora ditutupi tunika albuginea, membran jaringan ikat yang kapasitas distensinya terbatas. Pada fase flasid aliran arteri kedalam corpora dan aliran vena keluar corpora dalam keadaan seimbang. Selama fase ereksi, aliran darah kedalam corpora meningkat. Waktu fase ereksi memanjang karena aliran darah vena berkurang karena venula subtunika tertekan pembesaran corpora. (Lue TF, 2000; Lee M, 2005)

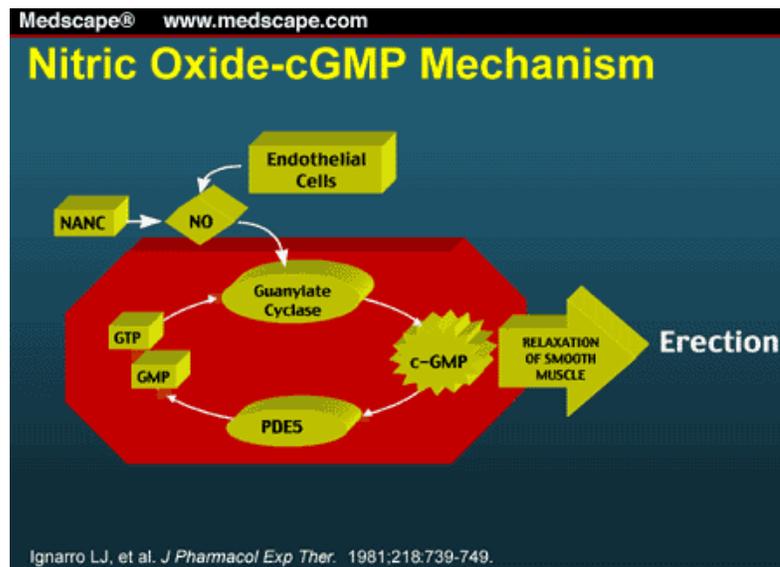


Gambar 1. Vaskularisasi dan Histologi

Dikutip dari [www.pfizer.be](http://www.pfizer.be)

Aliran darah arteri kedalam corpora ditingkatkan oleh vasodilatasi yang dimediasi asetilkolin. Asetilkolin merupakan co-neurotransmitter yang bekerja bersama neurotransmitter intrasel nonpeptida seperti cGMP, cAMP atau polipeptida intestinal vasoaktif guna menimbulkan vasodilatasi. (Lue TF, 2000; Lee M, 2005)

Dalam menimbulkan ereksi asetilkolin mungkin bekerja melalui 2 jalur berbeda. Bila ada stimulasi seksual terhadap jaringan, asetilkolin melalui satu jalur meningkatkan produksi nitrat oxida pada sel endotelial dan neuron nonadrenergik-nonkholinergik. Nitrat oxida meningkatkan aktivitas guanilat siklase, yang meningkatkan konversi cGTP menjadi cGMP. cGMP menurunkan kadar kalsium intrasel dalam sel otot polos arteri penis dan sinus cavernosus. Akibatnya, terjadi relaksasi otot polos yang meningkatkan aliran darah kedalam corpora berakibat ereksi. (Lue TF, 2000; Lee M, 2005)



Gambar 2. Mekanisme relaksasi otot polos

Pada jalur alternatif, asetilkolin menimbulkan stimulasi reseptor pada membran sel otot polos untuk meningkatkan aktivitas adenil siklase. Adenil siklase meningkatkan konversi cATP menjadi cAMP, suatu relaksan yang poten. Mirip dengan cGMP,

cAMP menurunkan kadar kalsium intrasel dari arteri sehingga menimbulkan relaksasi arteri dan sinus cavernosus. Aliran darah ke dalam corpora meningkat dan terjadi ereksi. (Lue TF, 2000; Lee M, 2005)

### **2.2.2 Sistem Saraf Dan Stimulus Psikogenik**

Sebagian ereksi diperantarai refleksi saraf arkus sakralis (contohnya ereksi dapat terjadi pada saat tidur). Tapi pada pasien yang terjaga, stimulasi sensoris seksual yang memediasi ereksi melalui susunan saraf pusat. Stimulasi ini termasuk bertemu partner, mendengar kata-kata manis, menghidu bau tertentu, atau merasakan sentuhan yang menyenangkan, dengan akibat ereksi. Pada kasus ini otak pasien memproses informasi tersebut dan impuls dibawa dari medula spinalis ke saraf kolinergik perifer yang mempersarafi corpora dan menyebabkan ereksi. (Lee M, 2005)

Bagian otak yang sangat berperan untuk mengintegrasikan stimulus eksternal adalah hipotalamus. Disini dopamin berefek proerektogenik, dimana stimulasi adreseptor  $\alpha_2$  menyebabkan penis menjadi atau tetap flasid. Setelah turun ke medula spinalis, impuls menuju penis melalui saraf eferen perifer, yaitu saraf inhibitor simpatis ( $T_{11} - L_2$ ), saraf parasimpatis proerektogenik ( $S_2 - S_4$ ) dan saraf somatis proerektogenik ( $S_2 - S_4$ ). (Lee M, 2005)

### **2.2.3 Sistem Hormonal**

Testosteron menstimulasi libido atau mendorong seksual pada laki-laki. Dalam kisaran kadar testosteron serum yang fisiologis, dorongan seksual dalam kondisi normal (normal, 300-1100ng/dL). Hampir sepertiga laki-laki diatas 50 tahun mengalami hipogonadisme

yang ditandai dengan kadar testosteron subfisiologis. Biasanya pasien mengeluh kehilangan energi, kehilangan kekuatan otot, depresi dan libido menurun. (Lee M, 2005)

Bila libido menurun, pasien mungkin susah ereksi. Hubungan disfungsi ereksi dan kadar testosteron serum merupakan hal yang kompleks. Pasien dengan kadar tetosteron serum normal dapat juga mengalami disfungsi ereksi dan pasien dengan kadar subnormal dapat mempunyai fungsi seksual yang normal. (Lee M, 2005)

### **2.3 Etiologi dan patofisiologi**

Disfungsi ereksi dapat diakibatkan abnormalitas tunggal ataupun kombinasi dari keempat sistem yang penting dalam fungsi ereksi. Etiologi sistem vaskuler, neurologik dan hormonal pada disfungsi ereksi disebut disfungsi ereksi organik (80%) dan disfungsi ereksi psikogenik (20%). (Lee M, 2005)

Penyakit-penyakit sistemik yang berpengaruh pada aliran vaskuler ke corpus cavernosus yang mempengaruhi konduksi saraf ke otak atau ke vaskulatur penis, dapat menyebabkan disfungsi ereksi. ( Lee M, 2005)

Penyakit yang berhubungan dengan hipogonadisme, primer maupun sekunder menyebabkan kadar testosteron serum subfisiologik yang menyebabkan menurunnya libido dan disfungsi ereksi sekunder. (Lee M, 2005)

Selain itu, pasien harus dalam kondisi mental yang dapat menerima stimulus seksual. Kebiasaan sosial pasien juga berhubungan dengan disfungsi ereksi. Efek vasokonstriktor dari rokok dapat mengurangi sirkulasi ke corpus cavernosus, konsumsi ethanol dapat menyebabkan defisiensi androgen, neuropati perifer atau penyakit hati kronik, semuanya dapat menyebabkan disfungsi ereksi. (Lue TF, 2000; Lee M, 2005)

Beberapa obat dapat berperan pada disfungsi ereksi, seperti yang tercantum pada tabel 1. Diperkirakan kejadian disfungsi ereksi akibat obat sebanyak 10-25% semua kasus disfungsi ereksi. ( Lee M, 2005)

Tabel 1. Obat-obat yang menyebabkan disfungsi ereksi (Lee M, 2005)

<b>GOLONGAN OBAT</b>	<b>MEKANISME</b>	<b>CATATAN</b>
Antikolinergik: - Antihistamin - Antiparkinson - Antidepresan trisiklik - Fenotiazin	Aktivitas antikolinergik	- Kecuali antihistamin generasi non-sedatif ke 2 - Antidepresi SSRI terpilih pada pasien dengan disfungsi ereksi (DE) - Fenotiazin dengan antikolinergik minimal terpilih bagi pasien dengan DE
Agonis dopamin - Metoklopramid - Fenotiazin	Inhibisi faktor inhibitor prolaktin sehingga meningkatkan kadar prolaktin	Kadar prolaktin tinggi menyebabkan inhibisi produksi testosteron
Estrogen, antiandrogen - LH - Digoksin - Spironolakton - Ketokonazol - Simetidin	Supresan testosteron	
Depresan SSP - Barbiturat - Narkotik - Benzodiazepin - Dosis besar alkohol	Supresi persepsi stimulus psikogenik	
Obat yang mengurangi sirkulasi ke penis: - Diuretik - $\beta$ -bloker - Simpatolitik sentral	Mengurangi sirkulasi ke corpus cavernosum	Antihipertensi pengganti diuretik: angiotensin converting enzyme inhibitor, antagonis $\alpha_1$ , dan antagonis reseptor angiotensin II

## 2.4 Manifestasi Klinik

Manifestasi kliniknya dapat berpengaruh secara emosional seperti depresi, ansietas atau malu. Perkawinan terganggu dan menghindari keintiman. Kepatuhan terhadap pengobatan juga menjadi masalah. (Lee M, 2005)

## 2.5 Diagnosa

Dengan adanya obat untuk disfungsi ereksi yang tidak tergantung etiologi, evaluasi diagnosanya menjadi lebih sederhana. Kunci pemeriksaan seperti gambaran berat-

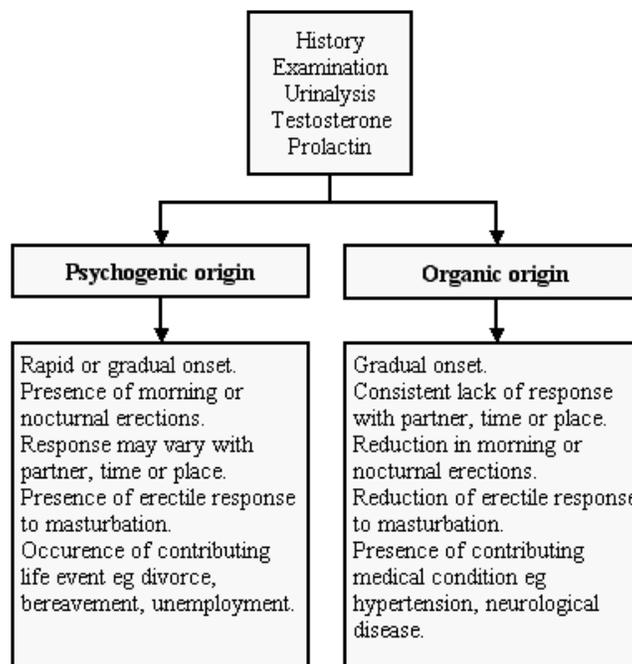
ringannya disfungsi ereksi, riwayat medis, medikasi tambahan, pemeriksaan fisik dan test laboratorium klinik tertentu, seperti pemeriksaan darah rutin, urinalisis, kadar glukosa puasa, kreatinin serum, kadar testosteron pagi dan kadar prolaktin. (Lue TF, 2000; Lee M, 2005)

## 2.6 Pengobatan

Tujuan pengobatan adalah pemulihan kuantitas dan kualitas ereksi penis yang mencukupi intercourse. ( Lee M, 2005)

### 2.6.1 Pendekatan umum pada Pengobatan

Langkah pertama adalah mengidentifikasi penyebab, bila memungkinkan menghilangkannya. Faktor risiko disfungsi ereksi seperti hipertensi, DM, harus diobati. Pasien harus membiasakan dengan cara hidup yang sehat. Sebagian dari kasus disfungsi ereksi dapat pulih dengan cara ini, bila gagal maka diperlukan terapi spesifik. (Lue TF, 2000; Lee M, 2005)



Gambar 3. Langkah-langkah pada diagnosa banding.  
Dikutip dari [www. MayoClinicproceedings.com](http://www.MayoClinicproceedings.com)

Pada pasien disfungsi ereksi psikogenik, psikoterapi dapat digunakan sebagai terapi tunggal atau terapi pendamping terhadap terapi spesifik. Untuk meningkatkan relevansi psikoterapi, pasien dan pasangannya harus diikuti sertakan dalam sesi konseling. Pengobatan harus individual dan ditujukan pada faktor yang mungkin menjadi penyebab langsung seperti ansietas atau depresi. Efektivitas psikoterapi rendah dan sering diperlukan dalam jangka lama. ( Lee M, 2005)

Terapi spesifik disfungsi ereksi termasuk *medical device*, terapi farmakologi dan bedah. Terapi ideal onsetnya harus cepat, efektif dan nyaman, murah dengan efek samping serius yang rendah, serta tanpa interaksi yang serius. ( Lee M, 2005)

Saat ini tidak ada terapi disfungsi ereksi yang ideal. Umumnya biasanya yang pertama dipilih adalah yang tidak atau kurang invasif, bila responnya tidak adekuat baru dipilih yang lebih invasif. (Lee M, 2005)

Tabel 2. Regimen dosis obat yang digunakan pada disfungsi ereksi (Lee M, 2005)

CARA PEMBERIAN	NAMA GENERIK	REGIMEN DOSIS
Oral	Yohimbin Sildenafil Apomorfin Metiltestosteron Fluoksimesteron Trazadon Fentolamin Vardenafil Tadalafil	3X5,4 mg /hari 25-100 mg, 1 jam sebelum coitus Tablet sublingual 10-40 mg/hari 5-20 mg/hari 50-150 mg/hari Tablet oral/bukal 5-10 mg 1 jam sebelum coitus 5-20 mg sebelum coitus
Topikal	<i>Testosteron patch</i> <i>Testosteron gel</i>	4-6 mg/hari (1 patch), ditempelkan pada skrotum, sedangkan testodermTTS pada lengan, punggung 5-10g/hari,pada bahu, lengan atas, abdomen
Intramuskuler	Testosteron sipionat Testosteron enantuat Testosteron propionat	200-400 mg/hari tiap 2-4 minggu 200-400 mg/hari tiap 2-4 minggu 25-50mg/hari 2-3 X/minggu
Intrauretra	Alprostadil	125-1000mcg 5-10 menit sebelum coitus
Intracavernosa	Alprostadil Papaverin Fentolamin	2,5-60 mcg 5-10 menit sebelum coitus Bervariasi, biasanya digunakan sebagai kombinasi Bervariasi, biasanya digunakan sebagai kombinasi

### **2.6.2 Vacuum Erection Device (VED)**

Mekanisme kerjanya adalah mempertahankan sirkulasi masuk ke arteri dan mengurangi sirkulasi vena keluar dari penis. Mula kerja tergantung pasiennya, sekitar 30 menit. Efek samping VED adalah rasa sakit atau terluka akibat jepitan pita/cincin dari alat tersebut.

( Lee M, 2005)



**Gambar 4. Vacuum Erection Device**

Dikutip dari [www.mentormedical.ltd.com](http://www.mentormedical.ltd.com)

### **2.6.3 Terapi Farmakologi**

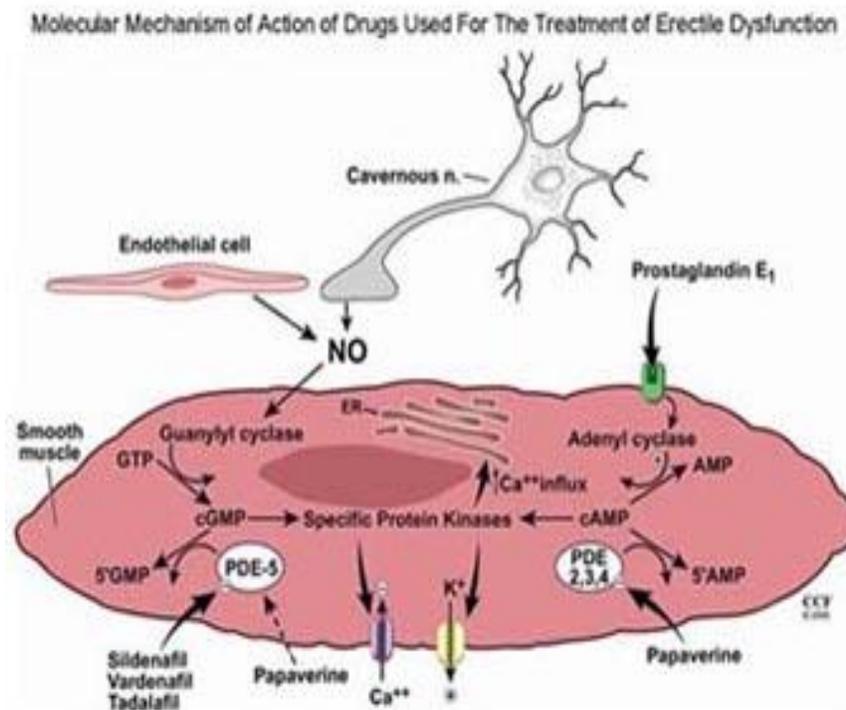
#### **2.6.3.1 Inhibitor Fosfodiesterase**

##### **Mekanisme Kerja**

Mekanisme kerja obat ini adalah inhibisi katabolisme cGMP yang menjadi neurotransmitter vasodilatasi jaringan corpus cavernosum oleh inhibitor fosfodiesterase tipe 5, sehingga kadar cGMP meningkat dan menyebabkan relaksasi otot polos. Inhibitor fosfodiesterase isoenzim tipe-5 mempunyai selektivitas tinggi, ditemukan di jaringan genital, tapi fosfodiesterase isoenzim tipe-5 juga terdapat di vaskuler perifer, otot polos

trakhea, dan platelet, sehingga dapat menimbulkan efek samping di jaringan nongenital. (Lee M, 2005)

Obat yang termasuk golongan ini berbeda dalam profil farmakokinetiknya, interaksi dengan obat-makanan dan efek sampingnya, harus hati-hati penggunaannya pada penderita penyakit kardiovaskuler. Obat nya adalah: sildenafil, vardenafil dan tadalafil. . (Lue TF, 2000; Lee M, 2005)



Gambar 5. Mekanisme kerja obat

Dikutip dari [www.medscape.com](http://www.medscape.com)

## Efikasi

Karena efektivitasnya jelas, penggunaannya mudah dan efek sampingnya sebanding dan rendah, inhibitor fosfodiesterase menjadi terapi lini pertama untuk disfungsi ereksi, terutama pada pasien muda. Efektivitasnya tidak tergantung etiologi,

hanya saja efektivitasnya berkurang pada sebagian pasien pascaoperatif prostatektomi radikal, mungkin karena kerusakan saraf. Efektivitas obat tergantung dosis. . (Lue TF, 2000; Lee M, 2005)

Efektivitasnya meningkat bila digunakan saat mulai ada stimulus seksual, diminum pada saat perut kosong, minimal 2 jam sebelum makan (sildenafil), tapi 2 obat lain tidak dipengaruhi makanan, walaupun hanya tadalafil yang tidak terpengaruh oleh lemak dalam makanan, bila respon terhadap obat-obat ini tidak adekuat, pasien patut mencoba sampai 5-8 kali. ( Lee M, 2005)

Inhibitor fosfodiesterase ini tidak boleh digunakan untuk individu dengan fungsi ereksi normal. Gol ini juga tidak boleh digunakan bersama-sama obat untuk disfungsi ereksi lain, untuk menghindari ereksi yang lama. . (Lue TF, 2000; Lee M, 2005)

### **Farmakokinetik dan dosis**

Tercantum pada tabel 3. Untuk pasien usia > 65 tahun, gagal ginjal dan hati, dosis harus disesuaikan.

### **Efek samping**

Umumnya efek samping yang terjadi ringan-sedang dan pulih sendiri, jarang memerlukan penghentian obat. Pada dosis biasa yang sering adalah sakit kepala, *facial flushing*, dispepsia, kongesti nasal dan pusing, semua disebabkan efek inhibisi fosfodiesterase isoenzim tipe-5 pada jaringan ekstragenital. (Lee M, 2005)

Sildenafil menurunkan tekanan sistolik sebesar 8-10 mm dan diastolik 5-6 mm dimulai 1 jam setelah dosis pertama dan berakhir dalam 4 jam, vardenafil mempunyai efek vasodilatasi yang mirip. Tadalafil tidak menurunkan tekanan darah, tapi penggunaannya pada pasien dengan penyakit CVS tetap harus hati-hati. (Lee M, 2005)

Sildenafil menyebabkan sensitivitas terhadap cahaya, penglihatan kabur atau hilang kemampuan membedakan warna hijau-biru. Hal ini timbul karena efek inhibisi fosfodiesterase isoenzim tipe-6 pada retina, terutama pada dosis yang lebih besar dari 100mg. Walaupun efeknya ringan dan reversibel, penggunaan oleh pilot harus hati-hati; kontraindikasi bagi pasien dengan masalah oftalmologik. (Lee M, 2005)

Efek samping visual lebih jarang terjadi pada penggunaan vardenafil dibandingkan sildenafil. Efek inhibisi fosfodiesterase isoenzim tipe-6 minimal. Berbeda dengan dua obat sebelumnya, tadalafil menginhibisi fosfodiesterase isoenzim tipe-11 yang ditemukan di otot skelet dan diyakini berhubungan dengan nyeri otot dan punggung. Efek samping yang terjadi berhubungan dengan dosis. Efek samping yang jarang dari golongan ini adalah priapismus, terutama akibat penggunaan sildenafil dan vardenafil yang mempunyai waktu paruh singkat. . (Lue TF, 2000; Lee M, 2005)

Tabel 3. Farmakodinamik dan farmakokinetik Fosfodiesterase Inhibitor

	<b>SILDENAFIL</b>	<b>VARDENAFIL</b>	<b>TADALAFIL</b>
Nama dagang	Viagra	Levitra	Cialis
Inhibisi PDE-5	Ya	Ya	Ya
Inhibisi PDE-6	Ya	Minimal	Tidak
Inhibisi PDE-11	Tidak	Tidak	Ya
Waktu mencapai kadar plasma puncak (jam)	0-5	0,7-0,9	2
Penurunan absorpsi akibat makanan berlemak	Ya	Ya	Tidak
Waktu paruh plasma (jam)	3,7	4,4-4,8	18
Persentase yang diekskresi melalui feces	80	91-95	61
Persentase yang diekskresi melalui urin	13	2-6	36
Lama kerja (jam)	4	4	36
Dosis lazim perhari (mg)	25-100	5-20	5-20
Dosis perhari pada lansia (mg)	25	5	5-20
Dosis perhari pada pasien insufisiensi ginjal sedang (mg)	25-100	5-20	5
Dosis perhari pada pasien insufisiensi ginjal berat (mg)	25	5-20	5
Dosis perhari insufisiensi hepar ringan (mg)	25-100	5-20	10
Dosis perhari insufisiensi hepar sedang (mg)	25-100	5-10	10
Dosis perhari insufisiensi hepar berat (mg)	25	Tak terevaluasi	Tidak dianjurkan
Dosis pada pengguna inhibitor P450 3A4	25 mg/hari	2,5-5 mg tiap 24-72 jam	10 mg tiap 72 jam

Dikutip dari Gresser et al, Porst et al, Omrod et al, dan Young

### **Interaksi Obat . (Lue TF, 2000; Lee M, 2005)**

1. Nitrat organik (NO): menyebabkan hipotensi, karena selain mempunyai efek hipotensif, NO juga menstimulasi aktivitas guanilat siklase dan meningkatkan cGMP, jadi penggunaan NO tidak boleh bersamaan dengan IF. Bila terjadi efek hipotensi, pasien harus dibaringkan dalam posisi *Trendelenberg* dan diberi cairan infus secara agresif. Bila hipotensi berat tetap terjadi, diberikan adrenergik agonis  $\alpha$ . Hal yang menarik, konsumsi sumber nitrat dan prekursornya dari diet tidak berinteraksi dengan IF, karena diet nitrat tidak mencapai sirkulasi sistemik.
2. Metabolisme IF dapat diinhibisi oleh inhibitor enzim mikrosom hepar P-450 cytochrome dari CYP 3<sup>a</sup>4, seperti simetidin, eritromisin, klaritromisin, ketokonazol, itrakonazol dan saquinavir. Pada pasien pengguna obat-obat ini, penggunaan IF harus dimulai dengan dosis kecil.

### **2.6.3.2 Regimen substitusi Testosteron**

#### **Mekanisme Kerja**

Regimen ini berupa testosteron eksogen untuk mencapai kadar testosteron serum normal (300-1000 ng/dL). Penggunaann regimen ini mengoreksi gejala hipogonadisme seperti lemah, hilang kekuatan otot, depresi dan penurunan libido. Testosteron dapat langsung menstimulasi reseptor androgen di SSP dan diduga berperan untuk menjaga kekuatan seksual yang normal. ( Lee M, 2005)

## **Indikasi**

Penggunaannya ditujukan pada pasien dengan hipogonadisme primer (Lutenizing hormone/LH tinggi) dan sekunder (LH rendah), yang telah dikonfirmasi dengan kadar testosteron yang rendah. ( Lee M, 2005)

## **Efikasi**

Efeknya dapat terlihat dalam beberapa hari-minggu, efeknya tidak langsung mengoreksi disfungsi ereksi, tapi memulihkan libido dengan akibat mengoreksi disfungsi ereksi.

Testosteron dapat diberikan p.o, p.e atau topikal. Preparat p.e hasilnya efektif, tidak mahal, tidak ada masalah bioavailabilitas ataupun efek hepatotoksik seperti yang terjadi pada preparat p.o. Walaupun penggunaan topikal lebih nyaman, tapi mahal. ( Lee M, 2005)

## **Farmakokinetik**

Bioavailabilitas testosteron natural buruk sehingga dosis yang diperlukannya besar. Derivatnya yang mengalami alkilasi dibuat untuk memperbaiki bioavailabilitasnya, tapi penggunaan peroral berhubungan dengan hepatotoksisis serius dengan insidensi tinggi, jadi penggunaan dalam mengelola disfungsi ereksi tidak disukai. lebih tahan terhadap katabolisme hepatic dan dapat digunakan dengan dosis lebih kecil, yang cenderung lebih aman. ( Lee M, 2005)

Ester testosteron untuk pemberian i.m menunjukkan DOA berbeda. Testosteron propionat dengan DOA yang lebih singkat, diperlukan dosis 3X seminggu, banyak diganti dengan testosteron sipionat atau enantat, karena penggunaan kedua obat ini hanya perlu diberikan setiap 2, 4 atau 6 minggu sekali. Namun obat ini menyebabkan pola

suprafarmakologi dari serum testosteron selama interval dosis, yang berhubungan dengan manifestasi *mood swing* pada sebagian pasien. ( Lee M, 2005)

Regimen testosteron topikal, berupa gel atau plester digunakan sekali sehari (biasanya pagi hari), meningkatkan kadar testosteron serum menjadi normal selama 2-6 jam. Kadarnya akan menurun pada kadar basal, setelah 24 jam. ( Lee M, 2005)

Plester ini ditempelkan pada skrotum, karena kulitnya lebih tipis dan vaskularisasinya lebih banyak dibandingkan lengan atau paha, sehingga absorpsinya sangat bagus, tapi plester ini dapat terlepas bila skrotum lembab, berkeringat atau rambutnya banyak. ( Lee M, 2005)

Untuk memudahkan, dibuat formulasi plester androderm dan testoderm untuk penggunaan di lengan, betis atau punggung; Androderm dapat juga digunakan di paha. Masalah absorpsi yang meningkat dan adesivitas berbeda muncul karena tingginya insiden dermatitis kontak akibat andoderm. ( Lee M, 2005)

Formula androgen gel 1% digunakan dengan dosis lebih besar, 5-10 g perhari pada kulit bahu, lengan atas atau abdomen. Hormon diabsorpsi cepat dalam 30 menit, tapi perlu beberapa jam untuk mencapai absorpsi lengkap, oleh karena itu pasien tidak boleh mandi selama 5-6 jam penggunaan gel ini. ( Lee M, 2005)

### **Dosis**

Dosis tergantung preparat dan cara pemberiannya. Efek adekuat dicapai setelah 2-3 bulan, jadi jangan menaikkan dosis selama periode ini. ( Lee M, 2005)

Sebelum menggunakan testosteron, pasien dengan usia >40 tahun harus menjalani pemeriksaan guna menyingkirkan hiperplasia prostat jinak (BPH) dan Ca prostat. Kedua penyakit ini dapat memburuk dengan penambahan testosteron eksogen. ( Lee M, 2005)

## **Efek Samping**

Regimen testosteron dapat menyebabkan retensi natrium, sehingga meningkatkan berat badan, hipertensi, payah jantung dan udem. Ginekomastia dapat terjadi akibat konversi testosteron menjadi estrogen di jaringan perifer. Hal ini sering dilaporkan pada pasien dengan sirosis. ( Lee M, 2005)

Testosteron menyebabkan perubahan kadar lipoprotein, termasuk penurunan HDL, namun tidak ada laporan yang berhubungan dengan penyakit CVS. Dosis besar dapat menstimulasi eritropoiesis dan mengakibatkan polisitemia. Pasien pengguna substitusi testosteron harus melakukan pemeriksaan kadar testosteron serum, profil lipid dan hematokrit setiap 6-12 bulan sekali. ( Lee M, 2005)

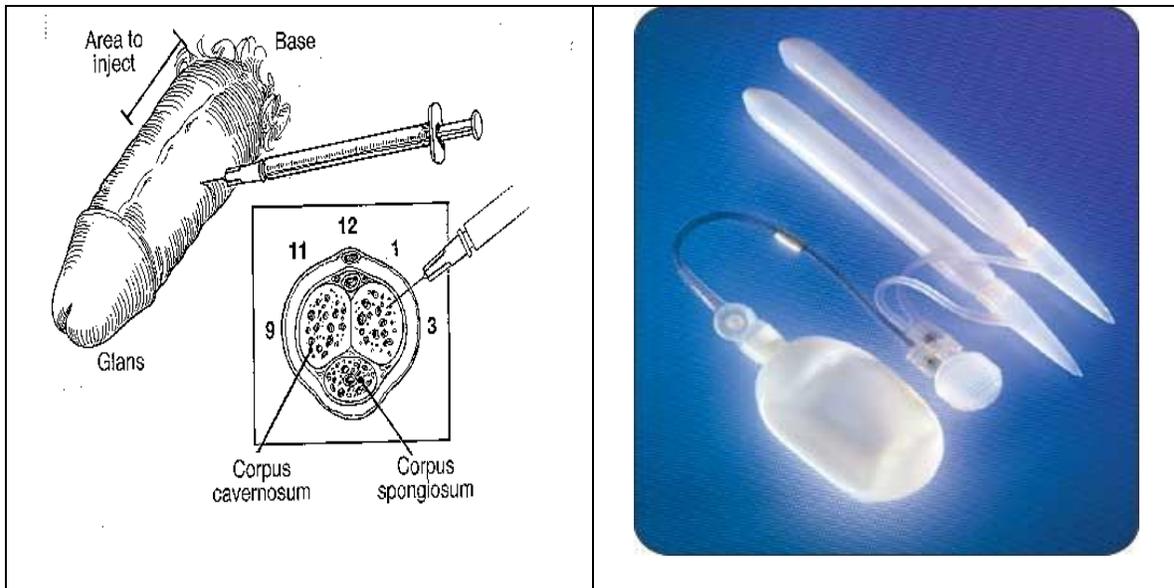
Testosteron oral dapat menyebabkan hepatotoksik ringan –serius, termasuk tumor jinak atau ganas, sehingga preparat p.e lebih disukai. Testosteron topikal dapat menyebabkan dermatitis kontak yang responsif terhadap terapi steroid. ( Lee M, 2005)

### **2.6.3.3 Alprostadil**

#### **Mekanisme Kerja**

Alprostadil, dikenal sebagai PgE<sub>1</sub>, stimulan adenil siklase yang menyebabkan peningkatan produksi cAMP, neurotransmitter yang menimbulkan relaksasi otot polos arteri dan sinusoid corpus cavernosus. ( Lee M, 2005)

Preparatnya tersedia untuk injeksi intrcavernosa (Caverdex dan Edex) dan intrauretra (medicated urethral system for erection: MUSE). (Lee M, 2005; Campbell WB, Halushka PV, 2001)



Gambar 6. Preparat Alprostadil injeksi intracavernosa (Caverdex dan Edex) dan intrauretra (medicated urethral system for erection: MUSE).

Dikutip dari [www.mentormedicaltd.com](http://www.mentormedicaltd.com)

### Indikasi

Preparat intracavernosa lebih efektif dibandingkan intrauretra. Efikasi intracavernosa lebih baik karena bioavailabilitasnya sangat baik. Sebaliknya dosis intrauretral harus diberikan ratusan kali dosis intracavernosa. Preparat intrauretral diabsorpsi dari uretra kedalam corpus spongiosum dan kedalam corpus cavernosum, tempat terlihatnya efek proerektogenik. ( Lee M, 2005)

Walaupun papaverin dan fentolamin digunakan untuk terapi intrauretra, alprostadil lebih disukai karena penggunaannya untuk disfungsi ereksi sudah terbukti dan berpotensi kecil untuk menimbulkan ereksi memanjang dan priapismus. ( Lee M, 2005)

Karena penggunaannya lebih invasif, sebaiknya alprostadil digunakan bila terapi noninvasif lain tidak berhasil, selain pada pasien DM, yang mungkin menderita neuropati, sehingga persepsi rasa sakit berkurang saat dilakukan injeksi. Intrauretral hanya

digunakan pada pasien yang gagal dengan terapi lain dan menolak dioperasi. ( Lee M, 2005)

### **Farmakokinetik**

Formula preparat injeksi intracavernosus dibuat khusus hanya untuk pemberian ini. Dari tempat injeksi obat akan mencapai corpus cavernosus melalui vaskularisasi komunikans diantara kedua corpus. Berefek cepat dalam 5-15 menit (sama dengan preparat intrauretra). Lama kerja tergantung dosisnya, dengan dosis lazim lama kerja berakhir tidak lebih dari 1 jam. Enzim lokal di corpus akan memetabolisme dengan cepat. Alprostadil yang masuk ke sirkulasi sistemik akan mengalami inaktivasi dulu di paru-paru. Oleh karena itu waktu paruhnya sekitar 1 menit. Modifikasi dosis tidak diperlukan pada pasien dengan gagal ginjal ataupun penyakit hati. ( Lee M, 2005)

### **Efek Samping**

Pada preparat intracavernosus, biasanya timbul efek samping lokal yang biasanya muncul dalam tahun pertama penggunaannya, antara lain adalah timbulnya fibrosis di corpus, sakit lokal (ada peneliti yang menganjurkan penggunaannya bersama-sama anestesi lokal), priapismus dan hematoma. Perbaikan tehnik pemberian akan mengurangi efek samping lokal. Efek samping penggunaan intrauretra antara lain striktura uretra, rasa sakit lokal, sedangkan priapismus jarang terjadi. ( Lee M, 2005)

Efek samping sistemik jarang terjadi karena cepat dimetabolisme lokal, tapi dosis besar dapat menimbulkan hipotensi. Penggunaannya hanya dianjurkan bagi pasien yang dapat diandalkan melakukan injeksi dengan benar. ( Lee M, 2005)

#### **2.6.3.4 OBAT-OBAT YANG BELUM TERBUKTI EFEKTIVITASNYA**

##### **TRAZODON**

Mekanisme kerjanya tidak jelas, diduga sebagai antagonis adrenergik  $\alpha$  perifer, sehingga efek kholinergik lebih dominan sehingga timbul vasodilatasi perifer. Efek samping sama bila digunakan untuk mengobati depresi. ( Lee M, 2005)

##### **YOHIMBIN**

Banyak digunakan sebagai aphrodisiac, karena bekerja sebagai antagonis adrenergik  $\alpha_2$  sehingga meningkatkan katekolamine dan memperbaiki mood. Diduga yohimbin juga memiliki efek proerektogenik perifer, melalui efek antagonis adrenergik  $\alpha$  perifer, sehingga kholinergik menjadi dominan. Efek samping sistemik dapat muncul termasuk ansietas, insomnia, takhikardia dan hipertensi. ( Lee M, 2005)

##### **PAPAVERIN**

Papaverin menimbulkan inhibisi fosfodiesterase cavernosa sehingga katabolisme cAMP di jaringan caavernosus menurun, akibatnya terjadi relaksasi otot polos. Dosisnya sebagai obat DE cukup besar, di lain pihak efek sampingnya tergantung dosis, termasuk priapismus, fibrosis corpus cavernosus, hipotensi dan hepatotoksik. Sering digunakan dalam dosis rendah sebagai kombinasi dengan fentolamin atau alprostadil. ( Lee M, 2005)

## FENTOLAMIN

Merupakan antagonis kompetitif adrenergik  $\alpha$  perifer. Sering digunakan injeksi intracavernosus. Karena pada penggunaan untuk disfungsi ereksi secara tunggal diperlukan dalam dosis besar, maka penggunaan tunggal dihindari, dan sering dalam bentuk kombinasi. Efek samping dapat berupa hipotensi, ereksi yang lama. ( Lee M, 2005)

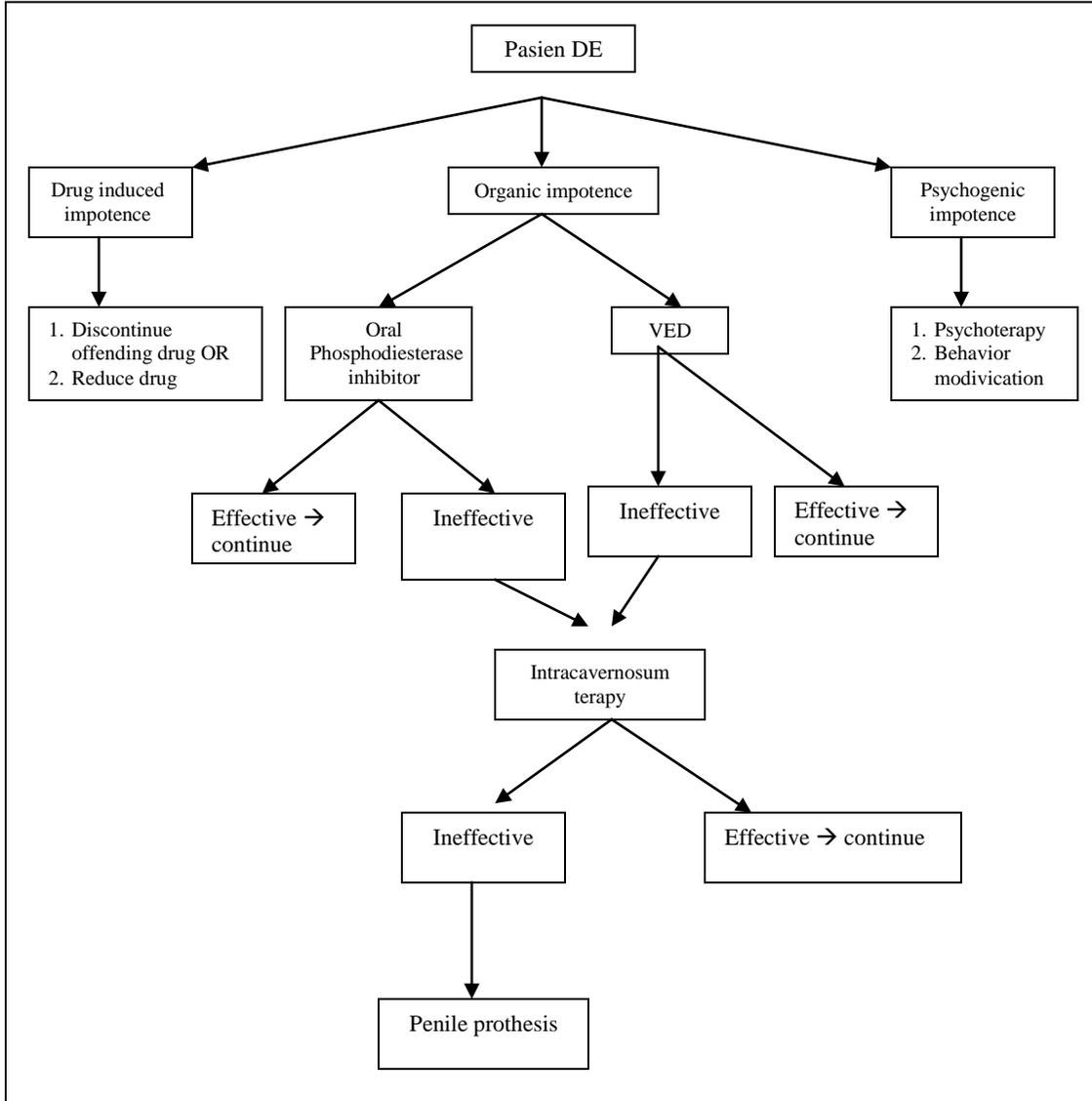
Table 4. Types of Medical Therapy Available to Manage ED (Dikutip dari [www.cleveland.org](http://www.cleveland.org))

Medication	Advantages	Disadvantages
Hormonal (testosterone) therapy	No surgery required Painless Simple May restore sexual desire If unsuccessful, does not interfere with other treatments Patches now available Inexpensive	Useful only in the few patients with abnormal hormone levels Need to take medications regularly Significant adverse effects (eg, fluid retention, liver damage) Limited effectiveness
Vasodilators (nitroglycerine)	Safe No surgery required Painless May use treatment only when desired If unsuccessful, does not interfere with other treatments Inexpensive	Condom use required No reports on long-term use Possibly common adverse effects (eg, headaches) Lack of scientific studies on effectiveness Very high failure rate Very limited effectiveness
Yohimbine (Yocon)	Safe No surgery required Painless Adverse effects uncommon May increase sexual desire If unsuccessful, does not interfere with other treatments Success rate of 20-25% Inexpensive	Need to take medication every day No reports on long-term use Adverse effects, including nervousness, headache, dizziness, and nausea Failure rate of 75-80% Limited effectiveness
Pentoxifylline (Trental)	Safe No surgery required Painless Adverse effects uncommon If unsuccessful, does not interfere with other treatments Success rate of 50% in selected patients Inexpensive	Need to take medication every day No reports on long-term use Adverse effects, including headache, dizziness, and stomach upset May only help with marginal penile blood Failure rate of 50%
Trazodone (Desyrel)	Safe No surgery required Painless Adverse effects uncommon May improve success and reduce adverse effects of yohimbine If unsuccessful, does not interfere with other treatments Estimated success rate of 25%	Need to take medication every day No reports proving benefit No reports on long-term use Adverse effects, including lethargy and drowsiness Optimal dosage unknown Failure rate of 75% Limited effectiveness

	Inexpensive	
Penile injection therapy	<p>No surgery required  Usually painless  May use treatment only when desired  Newer medications may reduce risks  Easily hidden and transportable  Refrigeration not required  If unsuccessful, does not interfere with other treatments  Success rate of 70-75%  Highly effective  Inexpensive</p>	<p>Requires injections directly into the penis  Risk of infection, bruises, pain, and permanent scarring inside the penis  Possible painful permanent erection (ie, priapism)  No completely acceptable medication currently available  Optimal combination of drugs not known  Lacks formal FDA† approval (except for prostaglandin [ie, Caverject, Edex])  May not be covered by some insurance companies  Cannot be used by patients on MAOIs*  Usually not effective in patients with blood flow problems or vascular disease</p>
Intraurethral pellet therapy (MUSE)	<p>No surgery required  Painless  May use treatment only when desired  Easily hidden and transportable  If unsuccessful, does not interfere with other treatments  Maximum usage up to twice daily  No needles, injections, or scarring  Approved by FDA  Success rate of 45%  Reasonably effective  Inexpensive</p>	<p>Pellet must be inserted directly into penis through urethral opening  Requires refrigeration  Mild occasional burning or discomfort (experienced by approximately one third of patients)  Possible priapism (rare &lt;1%)  Can cause mild dizziness, faintness, or low blood pressure  Only 4 dosages are available  May require a tension ring or penile tourniquet for best results</p>
External vacuum therapy	<p>Safe  No surgery required  Painless  May use treatment only when desired  May improve natural erections in some patients  If unsuccessful, does not interfere with other treatments  Success rate of 75-85%  Highly effective  Inexpensive</p>	<p>Requires some manual dexterity and strength  Not easily hidden  Somewhat bulky to transport  Removing tension ring within 30 minutes recommended  Tension ring necessary to maintain erection  Possibly uncomfortable ejaculation  May need to interrupt foreplay  Proper tension ring size crucial for best results  Requires practice</p>

\*Monoamine oxidase inhibitors

†US Food and Drug Administration



Gambar 7. Algoritma pemilihan obat

### **III**

#### **KESIMPULAN**

Disfungsi ereksi disebabkan oleh bermacam-macam etiologi, namun hal tersebut tidak terlalu berpengaruh terhadap pengelolaan penyakit ini.

Pengelolaan disfungsi ereksi yang disebabkan oleh kelainan psikogenik adalah dengan melakukan psikoterapi dan farmakoterapi, sedangkan disfungsi ereksi yang disebabkan kelainan organik diatasi dengan farmakoterapi saja.

Terapi disfungsi ereksi dimulai dengan terapi yang kurang invasif, kemudian dievaluasi, bila ternyata tidak efektif maka dapat dilakukan terapi yang bersifat invasif atau pembedahan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Lue TF, Male Sexual Dysfunction, in Tanagho editor, Smith's general Urology, New York, Mc Graw-Hill, 2000, pp. 788-805
2. Lee M, Erectile Dysfunction, in DiPiro editor, Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach, USA, McGraw-Hill, 6<sup>th</sup> ed., 2005, pp. 1515-1531
3. Katzung BG, Chatterjee K, Vasodilators and The Treatment of Angina Pectoris, in Katzung editor, Basic and Clinical Pharmacology, Asia, McGraw-Hill, 9<sup>th</sup> ed., 2004, p. 189
4. Campbell WB, Halushka PV, Lipid-derived Autacoids in Hardman editor, Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, USA, McGraw-Hill, 10<sup>th</sup> ed., 2001, p. 679
5. <http://www.cleveland.org>
6. <http://www.pfizer.be>
7. <http://www.thepharmamarketing.com>
8. <http://www.medscape.com>
9. <http://www.Mayoclinicproceedings.com>
10. <http://www.mentormedicalltd.com>