



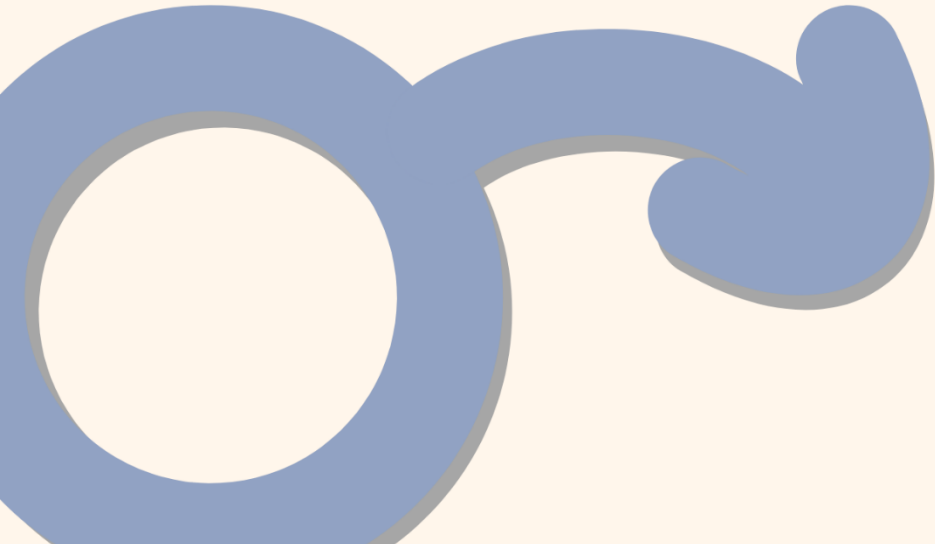
Panduan Tata Laksana Disfungsi Seksual Pria

EDISI 1
2023

Editor:

Widi Atmoko

Gede Wirya Kusuma Duarsa



PANDUAN TATA LAKSANA DISFUNGSI SEKSUAL PRIA

Edisi Pertama

Editor

Widi Atmoko
Gede Wirya Kusuma Duarsa

Penyusun

Afdal
Akmal Taher
Amrizal Umran
Bambang S. Noegroho
Dahril Ismail Abdullah
Didit Pramudhito
Dimas Sindhu Wibisono
Doddy M. Soebadi
Doddy Widyawan Hami Seno
Dody Efmansyah
Fikri Rizaldi
Medianto
M. Ayodhia Soebadi
Nur Rasyid
Ponco Birowo
Ricky Adriansjah
Sakti Ronggowardhana Brodjonegoro
Syarif
Missy Savira

**IKATAN AHLI UROLOGI INDONESIA (IAUI)
2023**

PANDUAN TATA LAKSANA DISFUNGSI SEKSUAL PRIA

Edisi Pertama, 2023

Penulis

Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI)

InaUA Section of Andrological Urology / Seksi Urologi-Andrologi IAUI (InaSAU)

ISBN

978-623-88648-1-2

Editor

dr. Widi Atmoko, SpU(K), FECSM, FICS

Dr. dr. Gede Wirya Kusuma Duarsa, MKes, MARS, SpU(K), FICS

Tata Letak dan Desain Sampul

dr. Missy Savira

Penerbit

Ikatan Ahli Urologi Indonesia

The Mansion at Dukuh Golf Kemayoran

Blok Bougenville – Tower Fontana, Zona 2 Lt. 51 Unit E2

Jl. Trembesi blok D Bandarbaru

Jakarta Utara - 14410

Dokumen ini hanya memberikan pedoman dan tidak menetapkan aturan atau tidak menentukan standar hukum perawatan penderita. Pedoman ini adalah pernyataan penyusun berdasarkan bukti atau konsensus tentang pandangan mereka terhadap rekomendasi penatalaksanaan disfungsi seksual pria yang diterima saat ini. Klinisi yang akan menggunakan pedoman ini agar memperhatikan juga penilaian medis individu untuk penanganan penyakitnya.

Hak Cipta (Disclaimer) Dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

DAFTAR KONTRIBUTOR

Tim Editor

dr. Widi Atmoko, SpU(K), FECSM, FICS

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. Gede Wirya Kusuma Duarsa, MKes, MARS, SpU(K), FICS

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Prof. dr. IGNG Ngoerah, Denpasar, Bali

Tim Penyusun

Dr. dr. Afdal, SpU(K)

Staf Pengajar, SMF Urologi/Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Riau, RSUD Arifin Achmad, Pekanbaru

Prof. Dr. dr. Akmal Taher, SpU(K)

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. Amrizal Umran, SpU(K)

Staf Pengajar, Divisi Urologi, KSM Bedah, RSUP Fatmawati, Jakarta

Dr. dr. Bambang S Noegroho, SpB, SpU(K)

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjajaran, RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Dr. dr. Dahril Ismail Abdullah, SpU(K)

Staf Pengajar, Divisi Urologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, RSU Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh

Dr. dr. Didit Pramudhito, SpU(K)

Staf Pengajar, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Divisi Urologi, KSM Bedah, RSUP Dr. Mohammad Hoesin, Palembang

dr. Dimas Sindhu Wibisono, SpU(K)

Staf Pengajar, Divisi Urologi, Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, RS Nasional Diponegoro, Semarang

Prof. Dr. dr. Doddy M. Soebadi, SpB, SpU(K)

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

dr. Doddy W. Hami Seno, SpU(K)

Staf Pengajar, Divisi Urologi, Departemen Bedah, RSUP Persahabatan, Jakarta

dr. Dody Efmansyah, SpB, SpU(K)

Staf Pengajar, Divisi Urologi/ Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, RSUP Dr M Djamil, Padang

dr. Fikri Rizaldi, SpU(K)

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

dr. Medianto, SpU

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Syaiful Anwar, Malang

dr. M, Ayodhia Soebadi, SpU(K), PhD

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RSUD Univ. Airlangga, Surabaya

Prof. Dr. dr. Nur Rasyid, SpU(K)

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. Ponco Birowo, SpU(K), PhD

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. Ricky Adriansjah, SpU(K), FICS

Staf Pengajar, Departemen Urologi Fakultas Kedokteran, Universitas Padjajaran, RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

dr. Sakti Ronggowardhana Brodjonegoro, SpU(K)

Staf Pengajar, Divisi Urologi, Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gajah Mada, RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Dr. dr. Syarif, SpU(K), MHPE

Staf Pengajar, Divisi Urologi, Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Hassanudin, RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

dr. Missy Savira

Asisten, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

KATA SAMBUTAN KETUA PP IAUI

Dengan rasa syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, tim penyusun telah berhasil menyelesaikan penyusunan “Panduan Tata Laksana Disfungsi Seksual Pria tahun 2023” dengan baik. Sebagai Ketua Pengurus Pusat Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI), saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan kepada tim penyusun yang diketuai oleh Dr. dr. Gede Wirya Kusuma Duarsa, SpU(K), MKes, MARS serta anggota tim penyusun lainnya yang terdiri dari para ahli urologi dari berbagai pusat pendidikan dan wilayah di Indonesia, termasuk Jakarta, Bandung, Yogyakarta, Surabaya, Malang, Makassar, Banda Aceh, Semarang, Pekanbaru, dan Padang atas upaya dan kerja kerasnya selama kurang lebih tiga bulan.

Buku panduan ini merupakan wujud nyata dari usaha IAUI melalui InaSAU (Seksi Urologi-Andrologi IAUI) dalam memberikan informasi terkini mengenai pendekatan dalam diagnosis dan penanganan disfungsi seksual pria. Panduan ini bertujuan untuk memberikan pedoman praktis dalam situasi klinis sehari-hari, meskipun tetap perlu penyesuaian dengan fasilitas dan kondisi setempat.

Kami berharap panduan ini dapat menjadi rujukan yang berharga dan bermanfaat bagi para tenaga kesehatan dalam memberikan pelayanan terkait masalah disfungsi seksual pria di Indonesia.

Agustus 2023
Dr. dr. Besut Daryanto, SpB, SpU(K)
Ketua PP IAUI

KATA PENGANTAR KETUA TIM PENYUSUN

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas anugerah dan karunia-Nya, Tim Penyusun dapat menyelesaikan edisi pertama Panduan Tata Laksana Disfungsi Seksual Pria tahun 2023. Panduan ini merupakan wujud nyata dari upaya pengembangan ilmu pengetahuan oleh IAUJ dan khususnya InaSAU dalam bidang kesehatan seksual pria. Panduan disusun berdasarkan berbagai pedoman dari organisasi urologi internasional yang disesuaikan dan ditambahkan bukti ilmiah terbaru dari Indonesia.

Panduan Tata Laksana Disfungsi Seksual Pria diharapkan dapat menjadi pedoman dan rekomendasi dalam merasionalisasi diagnosis, terapi, dan pemantauan kasus disfungsi seksual pria bagi dokter spesialis urologi, dokter spesialis lainnya, dokter umum, peserta pendidikan kedokteran, dan seluruh tenaga kesehatan di Indonesia. Namun, perlu diingat bahwa setiap keputusan klinis harus disesuaikan dengan situasi serta fasilitas kesehatan yang ada, serta mempertimbangkan kondisi serta kebutuhan individual pasien.

Kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan kontribusi berharga dalam penyusunan panduan ini, termasuk tim penyusun dan khususnya kepada dr. Widi Atmoko, SpU(K), FECSM, FICS, sebagai editor buku. Terima kasih juga kami sampaikan kepada Pengurus Pusat IAUJ dan seluruh anggota InaSAU atas kepercayaan dan dukungannya dalam proses penyusunan panduan ini.

Sebagai penutup, kami memohon maaf apabila masih terdapat kekurangan dalam panduan ini. Semoga panduan ini dapat dimanfaatkan sebaik-baiknya.

Agustus 2023
Dr. dr. Gede Wirya Kusuma Duarsa, MKes, MARS, SpU(K), FICS
Ketua Tim Penyusun

DAFTAR ISI

Daftar Kontributor	iii
Kata Sambutan Ketua PP IAUI	v
Kata Pengantar Ketua Tim Penyusun	vi
Daftar Isi	vii
Daftar Tabel	viii
Daftar Gambar	xii
Daftar Singkatan	xiii
Metode Penyusunan	1
Bab 1. Hipogonadisme	4
<i>Akmal Taher, Nur Rasyid, Fikri Rizaldi, Doddy W. Hami Seno</i>	
Bab 2. Disfungsi Ereksi	63
<i>Ponco Birowo, Afdal, Widi Atmoko, Sakti R. Brodjonegoro</i>	
Bab 3. Gangguan Ejakulasi dan Orgasme	109
<i>Gede Wiry Kusuma D., Dahril Ismail A., Sakti R. Brodjonegoro, Medianto</i>	
Bab 4. Gangguan Keinginan Seksual yang Rendah	147
<i>Doddy M. Soebadi, M. Ayodhia Soebadi, Fikri Rizaldi, Syarif</i>	
Bab 5. Kurvatur Penis	154
<i>Gede Wiry Kusuma D., M. Ayodhia Soebadi, Widi Atmoko, Dimas S. Wibisono</i>	
Bab 6. Kelainan Ukuran Penis dan Dismorfofobia	191
<i>Ponco Birowo, Ricky Adriansjah, Amrizal Umran, Dody Efmansyah</i>	
Bab 7. Priapismus	224
<i>Bambang S. Noegroho, Ricky Adriansjah, Didit Pramudhito, Doddy W. H. Seno</i>	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Tingkat bukti.....	2
Tabel 2. Derajat rekomendasi.....	2
Tabel 3. Faktor utama yang berhubungan dengan peningkatan atau penurunan kadar SHBG dalam sirkulasi.....	9
Tabel 4. Klasifikasi hipogonadisme pria.....	13
Tabel 5. Gejala LOH.....	20
Tabel 6. Ringkasan bukti diagnosis LOH.....	22
Tabel 7. Rekomendasi diagnosis LOH.....	22
Tabel 8. Rekomendasi skrining LOH.....	23
Tabel 9. Kontraindikasi utama terapi testosteron.....	24
Tabel 10. Ringkasan bukti terapi testosteron.....	28
Tabel 11. Rekomendasi penggunaan terapi testosteron.....	29
Tabel 12. Sediaan terapi untuk tata laksana hipogonadisme.....	35
Tabel 13. Ringkasan bukti terapi LOH.....	37
Tabel 14. Rekomendasi terapi LOH.....	38
Tabel 15. Parameter klinis dan biokimia yang dievaluasi selama terapi testosteron.....	48
Tabel 16. Ringkasan bukti faktor risiko terkait terapi testosteron.....	49
Tabel 17. Rekomendasi faktor risiko terkait terapi testosteron.....	50
Tabel 18. Kondisi urologi terkait DE.....	65
Tabel 19. Patofisiologi disfungsi ereksi.....	67
Tabel 20. Ringkasan bukti epidemiologi/etiologi/patofisiologi DE.....	69
Tabel 21. Kuesioner Indeks Fungsi Ereksi Internasional versi 5 Pertanyaan...71	
Tabel 22. Stratifikasi risiko jantung (berdasarkan konsensus Princeton)74	
Tabel 23. Indikasi uji diagnostik spesifik untuk DE.....78	
Tabel 24. Uji diagnostik spesifik untuk DE.....79	
Tabel 25. Rekomendasi evaluasi dan diagnosis DE.....79	
Tabel 26. Ringkasan farmakokinetik PDE5i.....86	
Tabel 27. Terapi ICI – sediaan, dosis, dan karakteristik.....92	
Tabel 28. Model prostesis penis yang tersedia.....97	
Tabel 29. Rekomendasi tata laksana DE.....98	
Tabel 30. Spektrum gangguan ejakulasi.....109	
Tabel 31. Faktor umum yang berbeda dalam definisi EP.....113	

Tabel 32. Rekomendasi diagnosis EP.....	115
Tabel 33. Rekomendasi penilaian dan terapi psikoseksual pada EP.....	118
Tabel 34. Ringkasan bukti epidemiologi/etiologi/patofisiologi EP.....	124
Tabel 35. Rekomendasi pengobatan EP.....	124
Tabel 36. Penyebab etiologis ejakulasi tertunda dan anejakulasi.....	125
Tabel 37. Penyebab anejakulasi.....	128
Tabel 38. Etiologi ejakulasi retrograd.....	130
Tabel 39. Penyebab anorgasmia.....	133
Tabel 40. Patologi terkait dengan hematospermia.....	134
Tabel 41. Rekomendasi penatalaksanaan hematospermia berulang.....	137
Tabel 42. Penyebab LSD pada pria.....	149
Tabel 43. Rekomendasi terapi LSD.....	152
Tabel 44. Ringkasan bukti CPC.....	155
Tabel 45. Rekomendasi penatalaksanaan CPC.....	155
Tabel 46. Ringkasan bukti epidemiologi/etiologi/patofisiologi penyakit Peyronie.....	157
Tabel 47. Ringkasan bukti diagnosis penyakit Peyronie.....	159
Tabel 48. Rekomendasi diagnosis penyakit Peyronie.	159
Tabel 49. Terapi konservatif penyakit Peyronie.....	161
Tabel 50. Ringkasan bukti terapi konservatif penyakit Peyronie.....	167
Tabel 51. Rekomendasi terapi non-operatif penyakit Peyronie.....	169
Tabel 52. Hasil prosedur pemendekkan tunika untuk penyakit Peyronie (berdasarkan studi non-komparatif)	173
Tabel 53. Hasil prosedur pemanjangan tunika untuk penyakit Peyronie (berdasarkan studi non-komparatif)	176
Tabel 54. Ringkasan bukti pembedahan penyakit Peyronie.....	179
Tabel 55. Rekomendasi pembedahan penyakit Peyronie.....	179
Tabel 56. Panjang penis berdasarkan lokasi geografi.....	192
Tabel 57. Ringkasan bukti terkait kelainan ukuran penis.....	193
Tabel 58. Klasifikasi kondisi klinis yang mendasari kondisi penis pendek atau dismorfofobia pada pria dewasa.....	194
Tabel 59. Klasifikasi kondisi klinis yang terkait dengan <i>intrinsic penile shortness</i>	196
Tabel 60. Ringkasan bukti terkait kelainan ukuran penis.....	198
Tabel 61. Rekomendasi terkait kelainan ukuran penis.....	199
Tabel 62. Pengukuran ukuran penis.....	201

Tabel 63. Ringkasan bukti diagnosis kelainan ukuran penis.....	202
Tabel 64. Rekomendasi diagnosis kelainan ukuran penis.....	203
Tabel 65. Ringkasan bukti penatalaksanaan non-bedah penis berukuran pendek.....	206
Tabel 66. Rekomendasi penatalaksanaan non-bedah penis berukuran pendek.....	207
Tabel 67. Ringkasan bukti pembedahan untuk AABP.....	208
Tabel 68. Rekomendasi pembedahan untuk AABP.....	208
Tabel 69. Ringkasan bukti pembedahan untuk <i>congenital intrinsic penile shortness</i>	209
Tabel 70. Rekomendasi pembedahan untuk <i>congenital intrinsic penile shortness</i>	210
Tabel 71. Ringkasan bukti pembedahan untuk <i>acquired penile shortness</i>	212
Tabel 72. Rekomendasi pembedahan untuk <i>acquired penile shortness</i>	212
Tabel 73. <i>Filler</i> penis yang dapat disuntikkan.....	213
Tabel 74. Ringkasan bukti prosedur <i>penile girth enhancement</i>	215
Tabel 75. Rekomendasi prosedur <i>penile girth enhancement</i>	216
Tabel 76. Faktor etiologi perkembangan priapismus.....	225
Tabel 77. Ringkasan bukti epidemiologi, etiologi dan patofisiologi priapismus iskemik.....	228
Tabel 78. Poin penting dalam anamnesis pasien priapismus	229
Tabel 79. Temuan penting terkait jenis priapismus	231
Tabel 80. Hasil analisa gas darah.....	231
Tabel 81. Rekomendasi penegakkan diagnosis priapismus.....	232
Tabel 82. Terapi farmakologi priapismus iskemik.....	238
Tabel 83. Perbandingan setiap prosedur <i>distal shunt</i> pada priapismus iskemik.....	244
Tabel 84. Ringkasan bukti penatalaksanaan priapismus iskemik.....	248
Tabel 85. Rekomendasi penatalaksanaan priapismus iskemik.....	249
Tabel 86. Ringkasan bukti epidemiologi, etiologi dan patofisiologi <i>stuttering priapism</i>	252
Tabel 87. Ringkasan bukti penatalaksanaan <i>stuttering priapism</i>	257
Tabel 88. Rekomendasi penatalaksanaan <i>stuttering priapism</i>	257
Tabel 89. Penyebab priapismus non-iskemik.....	259
Tabel 90. Ringkasan bukti epidemiologi, etiologi dan patofisiologi	

priapismus non-iskemik.....	260
Tabel 91. Rekomendasi diagnosis priapismus non-iskemik.....	261
Tabel 92. Ringkasan bukti pilihan terapi pada priapismus non-iskemik.....	264
Tabel 93. Rekomendasi penatalaksanaan priapismus non-iskemik.....	264

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Fisiologi pembentukan testosteron.....	8
Gambar 2.	Algoritma diagnosis <i>late-onset hypogonadism</i>	21
Gambar 3.	Algoritma diagnosis dasar pada pasien DE.....	72
Gambar 4.	Algoritma untuk menentukan terapi DE berdasarkan risiko kardiovaskular.....	75
Gambar 5.	Penilaian psikopatologis dan psikososial.....	78
Gambar 6.	Algoritma penatalaksanaan DE.....	82
Gambar 7.	Penanganan EP.....	117
Gambar 8.	Evaluasi psikoseksual pada EP.....	118
Gambar 9.	Algoritma penatalaksanaan hematospermia.....	138
Gambar 10.	Evaluasi psikologis pasien dengan LSD.....	151
Gambar 11.	Algoritma tata laksana untuk penyakit Peyronie.....	182
Gambar 12.	Nomogram penis pada 508 pria di China.....	193
Gambar 13.	Penatalaksanaan penis pendek.....	217
Gambar 14.	Diagnosis banding priapismus.....	232
Gambar 15.	Manajemen priapismus iskemik.....	233
Gambar 16.	<i>Distal shunt (corpora-glanular)</i> perkutan.....	242
Gambar 17.	A) Diagram skematik dari shunt corporoglandular Al-Ghorab B) Modifikasi Al-Ghorab dengan dilatasi korpus kavernosum menggunakan dilator Hegar.....	243
Gambar 18.	Algoritma manajemen bedah priapismus.....	248

DAFTAR SINGKATAN

5-HT	<i>5-hydroxytryptamine</i>
5αR	<i>5α Reductase</i>
AABP	<i>Adult Acquired Buried Penis</i>
AAS	<i>Anabolic-Androgenic Steroids</i>
ACE2	<i>Angiotensin-converting Enzyme 2</i>
AGD	<i>Analisis Gas Darah</i>
AGREE II	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II</i>
AI	<i>Aromatase Inhibitor</i>
AIPE	<i>Arabic Index of Premature Ejaculation</i>
AR	<i>Androgen Receptor</i>
ASPEN	<i>Association of sickle cell disease, priapism, exchange transfusion and neurological events</i>
AUA	<i>American Urological Association</i>
BAPS	<i>Beliefs About Penile Size</i>
BDD	<i>Body Dysmorphic Disorder</i>
BEEC	<i>Bladder Exstrophy–Epispadias Complex</i>
BoNT-A	<i>Botulinum Neurotoxin A</i>
BPH	<i>Benign Prostatic Hyperplasia</i>
BPS/IC	<i>Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis</i>
BTT	<i>Pubic Bone-to-Glans Tip</i>
CAG	<i>Poliglutamin</i>
CBT	<i>Cognitive-Behavioral Therapy</i>
CCH	<i>Collagenase Clostridium Histolyticum</i>
CDUS	<i>Colour Doppler Ultrasound</i>
cGMP	<i>Cyclic Guanosine Monophosphate</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
CP/CPSP	<i>Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome</i>
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>

CPC	<i>Congenital Penile Curvature</i>
CPG	<i>Clinical Practice Guidelines</i>
CRH	<i>Corticotropin-Releasing Hormone</i>
CT	<i>Computed Tomography</i>
DE	Disfungsi Ereksi
DEXA	<i>Bone Scan Dual Energy X-ray Absorptiometry</i>
DHEA	<i>Dehydroepiandrosterone</i>
DHT	Dihidrotestosteron
DM	Diabetes Mellitus
DMT2	Diabetes Mellitus Tipe 2
DSM-V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V</i>
E1	Estron
E2	17- β -estradiol
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EDITS	<i>Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction</i>
EHS	<i>Erectile Hardness Score</i>
EMAS	<i>European Male Aging Study</i>
eNOS	<i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
EP	Ejakulasi Prematur
ER	<i>Estrogen Receptor</i>
ET	Ejakulasi Tertunda
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
FSH	<i>Follicle Stimulating Hormone</i>
ft	<i>Free Testosterone</i>
GABA	Asam Gamma-Aminobutirat
GAQ	<i>General Assessment Questionnaire</i>
GGN	Poliglisin
GH	<i>Growth Hormone</i>
GLIA	<i>Guideline Implementability Appraisal</i>
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>

HA	<i>Hyaluronic Acid</i>
hCG	<i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
HCT	<i>Hematokrit</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HPG	<i>Hypothalamis-Pituitary-Gonad</i>
HSDD	<i>Hypoactive Sexual Desire Disorder</i>
IAUI	<i>Ikatan Ahli Urologi Indonesia</i>
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
ICI	<i>Intracavernous Injection</i>
ICSM	<i>International Consultation on Sexual Medicine</i>
IELT	<i>Intravaginal Ejaculatory Latency Time</i>
IHH	<i>Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism</i>
IIEF	<i>International Index of Erectile Function</i>
IIEF-EF	<i>International Index of Erectile Function - Erectile Function</i>
IMPRESS	<i>Investigation for Maximal Peyronie's Reduction Efficacy and Safety Studies</i>
InaSAU	<i>InaUA Section of Andrological Urology</i>
IPP	<i>Inflatable Penile Prosthesis</i>
IPSS	<i>International Prostate Symptom Score</i>
ISSM	<i>International Society for Sexual Medicine</i>
Kiss-1	<i>Neuron Kisspeptin-1</i>
LC-MS/MS	<i>Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LH	<i>Luteinising Hormone</i>
LI-SWT	<i>Low-Intensity Shock Wave Treatment</i>
LOH	<i>Late-Onset Hypogonadism</i>
LSD	<i>Low Dexual Desire</i>
LUTS	<i>Lower Urinary Tract Symptoms</i>
MACE	<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>
MCID	<i>Minimum clinically important difference</i>
MHSQ	<i>Male Sexual Health Questionnaire</i>

MIT	<i>Multiple-Incision Technique</i>
MMAS	<i>Massachusetts Male Aging Study</i>
MoST	<i>Modified Sliding Technique</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MuST	<i>Multiple-Slit Technique</i>
NHANES	<i>The National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NO	<i>Nitrit Oksida</i>
NPT	<i>Nocturnal Penile Tumescence</i>
NPTR	<i>Nocturnal Penile Tumescence and Rigidity Test</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAINS	<i>Obat Anti-inflamasi Non-Steroid</i>
ODT	<i>Orodispersible Tablet</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
OSA	<i>Obstructive Sleep Apnea</i>
PDD	<i>Penile Dysmorphic Disorder</i>
PDE5	<i>Phosphodiesterase 5</i>
PDE5i	<i>Phosphodiesterase 5 inhibitors</i>
PDQ	<i>Peyronie's Disease Questionnaire</i>
PDQ-Q4	<i>Psychosexual Daily Questionnaire-Question 4</i>
PDS	<i>Polydioxanon</i>
PEDT	<i>Premature Ejaculation Diagnostic Tools</i>
PJK	<i>Penyakit Jantung Koroner</i>
PLA	<i>Poly-L-lactic Acid</i>
PMMA	<i>Polymethylmethacrylate</i>
PROM	<i>Patient-Reported Outcome Measures</i>
PRP	<i>Platelet Rich Plasma</i>
PSA	<i>Prostate Specific Antigen</i>
PTT	<i>Penile Traction Therapy</i>
PVS	<i>Penile Vibratory Stimulation</i>
RAFFF	<i>Radial Artery Forearm Free Flap</i>

RARP	<i>Robotic-assisted Radical Prostatectomy</i>
rFSH	Rekombinan FSH
rhCG	Rekombinan hCG
RhoA/ROCK	<i>Ras homolog gene family member A/Rho-associated kinase</i>
RHYME	<i>Registry of Hypogonadism in Men</i>
rLH	Rekombinan LH
SARS-CoV-2	Sindrom Pernapasan Akut Coronavirus 2
SD	<i>Standard Deviation</i>
SDI	<i>Sexual Desire Inventory</i>
SEP2	<i>Sexual Encounter Profile Question 2</i>
SEP3	<i>Sexual Encounter Profile Question 3</i>
SERM	<i>Selective Oestrogen Receptor Modulators</i>
SHBG	<i>Sex Hormone Binding Globulin</i>
SHIM	<i>Sexual Health Inventory for Men</i>
SIS	<i>Small Intestinal Submucosa</i>
SLR	<i>Suspensory Ligament Release</i>
SPA	<i>Small Penile Anxiety</i>
SPL	<i>Stretched Penile Length</i>
SSRI	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>
STT	<i>Penopubic Skin Junction-to-Glans Tip</i>
SUCRA	<i>Surface Under the Cumulative Ranking curve</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
TMPRSS2	<i>Transmembrane Protease, Serine 2</i>
TPR	<i>Total Phallic Reconstruction</i>
Ttrials	<i>The Sexual Function Trial of the Testosterone Trials</i>
TURP	<i>Transurethral Resection of the Prostate</i>
USG	<i>Ultrasonography</i>
VAS	<i>Visual Analogue Score</i>
VED	<i>Vacuum Erection Device</i>
VS	<i>Vesikula Seminalis</i>

METODE PENYUSUNAN

Widi Atmoko, Fikri Rizaldi, Ponco Birowo

Penilaian Acuan

Panduan tata laksana disfungsi seksual pria dibuat berdasarkan *clinical practice guidelines* (CPG), yaitu dengan mengadaptasi EAU (*European Association of Urology*) *Guidelines on Sexual and Reproductive Health* tahun 2023 dan ditambahkan dari beberapa panduan dari AUA (*American Urological Association*) dan *Endocrine Society*. Sebelum dijadikan acuan, masing-masing panduan tersebut telah dinilai kualitasnya berdasarkan instrumen *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II) yang memiliki 6 domain dan 23 kriteria penilaian. Dengan masing-masing kriteria dapat bernilai 1-7, hasil akhir penilaian AGREE II maksimal 162 dan minimal 23.¹ Kelayakan panduan kemudian dinilai menggunakan hasil penilaian tersebut berdasarkan rumus

$$\frac{\text{Nilai CPG} - \text{Nilai minimum CPG}}{\text{Nilai maksimum CPG} - \text{Nilai Minimum CPG}}$$

Hasil penilaian AGREE II untuk masing-masing panduan adalah sebagai berikut

- EAU *Guidelines on Sexual and Reproductive Health* tahun 2023 (nilai: 151 – 92.1%)
- AUA *Guideline on Testosterone Deficiency* tahun 2018 (nilai: 145 – 87.8%)
- *Endocrine Society Clinical Practice Guideline on Testosterone Therapy in Men with Hypogonadism* tahun 2018 (nilai: 144 – 87.05%)
- AUA *Guideline on Erectile Dysfunction* tahun 2018 (nilai: 148 – 89.9%)
- AUA/SMSNA *Guideline on Disorders of Ejaculation* tahun 2020 (nilai: 146 – 88.4%)
- AUA *Guideline on Peyronie’s Disease* tahun 2015 (nilai: 145 – 87.8%)
- AUA/SMSNA *Guideline on Priapism* tahun 2022 (nilai: 146– 88.4%)

Appraisal menggunakan instrumen GLIA (*Guideline Implementability Appraisal*) juga dilakukan dan didapatkan hasil yang sangat baik pada hampir

seluruh aspek penilaian.² Berdasarkan hasil *appraisal* tersebut pedoman dari EAU, AUA, dan *Endocrine Society* dapat dijadikan sumber penyusunan Panduan Tata Laksana Disfungsi Seksual Pria IAUI. Penyusunan panduan juga dibuat dengan menambahkan bukti ilmiah dari telaah sistematis, meta-analisis, penelitian primer atau original, serta bukti ilmiah lain dengan mencantumkan sumber sitasi.

Tingkat Bukti dan Derajat Rekomendasi

Hasil bukti ilmiah pada panduan ini dinilai menggunakan tingkat bukti (Tabel 1) yang kemudian menjadi dasar terhadap derajat rekomendasi (Tabel 2). Rekomendasi dituliskan dalam tingkat tingkatan “kuat” dan “lemah” berdasarkan efikasi, efek samping, kualitas bukti, strategi alternatif, serta nilai dan preferensi pasien yang ditemukan dalam bukti ilmiah yang ada.^{4,5}

Tabel 1. Tingkat bukti³

1a	Bukti didapatkan dari meta-analisis <i>randomized trials</i> .
1b	Bukti didapatkan sekurang-kurangnya dari satu <i>randomized trials</i> .
2a	Bukti didapatkan dari satu studi <i>well-designed controlled</i> tanpa randomisasi.
2b	Bukti didapatkan sekurang-kurangnya dari satu studi <i>well-designed quasi-experimental</i> tipe lainnya.
3	Bukti didapatkan dari studi <i>well-designed non-experimental</i> , seperti studi komparatif, studi korelasi dan laporan kasus.
4	Bukti didapatkan dari laporan komite ahli atau pendapat atau pengalaman klinis dari Ahli.

Tabel 2. Derajat rekomendasi⁴

Kuat	Berdasarkan studi klinis dengan kualitas yang baik menunjukkan efek yang diinginkan jauh lebih tinggi dibanding yang tidak diinginkan.
Lemah	Efek masih belum diketahui secara pasti baik karena kualitas studi yang masih rendah atau adanya keseimbangan antara efek yang diinginkan dan tidak diinginkan.

Panduan ini akan ditinjau dan diperbaharui kembali selambat-lambatnya dalam 3 (tiga) tahun setelah disahkan atau dapat lebih cepat sesuai kebutuhan.

Daftar Pustaka

1. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, et al; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42.
2. Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, Essaihi A, et al. The GuideLine Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2005 Jul 27;5:23.
3. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. 2001.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6.
5. EAU. EAU Handbook for Guidelines Development. Arnhem; EAU: 2017

BAB I

HIPOGONADISME PRIA

Akmal Taher, Nur Rasyid, Fikri Rizaldi, Doddy W. Hami Seno

1.1 Epidemiologi dan Prevalensi Hipogonadisme Pria

Epidemiologi dan prevalensi hipogonadisme pria dikaitkan dengan penurunan fungsi testis berupa penurunan produksi androgen dan/atau gangguan produksi sperma.¹ Kondisi ini disebabkan oleh gangguan fungsi testis atau akibat stimulasi testis yang tidak adekuat oleh aksis hipotalamus-hipofisis. Beberapa kelainan kongenital atau didapat yang menyebabkan gangguan fungsi androgen.¹

Hipogonadisme dapat mempengaruhi beberapa fungsi organ dan kualitas hidup.^{1,2} *Late-onset hypogonadism* (LOH) adalah kondisi klinis pada pria lanjut usia, yang menurut definisi, harus terdiri dari gejala spesifik yang persisten dan bukti biokimia dari defisiensi testosteron.^{1,3} Hipogonadisme onset lambat sering didiagnosis tanpa adanya penyebab klasik hipogonadisme yang dapat diidentifikasi, yang menjadi lebih umum seiring bertambahnya usia, biasanya terjadi, tetapi tidak secara eksklusif, pada pria berusia >40 tahun.

Hipogonadisme pria juga disebut *testosterone deficiency*. Istilah hipogonadisme menggambarkan patofisiologi yang mendasari dengan lebih baik dibanding istilah lain. Prevalensi hipogonadisme meningkat seiring bertambahnya usia dan penyebab utamanya adalah obesitas sentral, penyakit penyerta lainnya (misalnya diabetes) dan kesehatan yang buruk secara keseluruhan.⁴ Pada pria lanjut usia yang sehat, penurunan testosteron terjadi secara bertahap dan minimal; hingga usia 80 tahun, penuaan hanya menyumbang sedikit proporsi etiologi hipogonadisme.⁴ Pada pria berusia 40-79 tahun, kejadian hipogonadisme simptomatik bervariasi antara 2,1 dan 5,7%.⁵⁻⁷ Insiden hipogonadisme yang cukup tinggi juga pernah dilaporkan sebesar 12,3 dan 11,7 kasus per 1.000 orang per tahun.^{5,8}

Angka kejadian hipogonadisme tinggi pada populasi tertentu seperti pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 (DMT2), sindrom metabolik, obesitas, penyakit kardiovaskular, penyakit paru obstruktif kronik, penyakit ginjal dan kanker.⁷ Kadar testosteron rendah umum terjadi pada pria dengan DMT2 dengan prevalensi hipogonadisme hingga mencapai 42%.^{9,10}

Sindrom Klinefelter, trisomi 47 XXY, adalah penyebab genetik paling umum dari hipogonadisme primer (hipergonadotropik hipogonadisme), dengan

prevalensi di di dunia sebesar 1/500-1.000 kelahiran laki-laki hidup.¹¹⁻¹⁴ Namun, <50% individu dengan sindrom Klinefelter terdiagnosis dengan kelainan tersebut.¹⁵

1.1.1 Komposisi Tubuh dan Profil Metabolik

Kadar testosteron rendah umum terjadi pada pria dengan obesitas. Hipogonadisme pria dikaitkan dengan persentase massa lemak yang lebih besar.¹⁶ Ada banyak bukti bahwa kadar testosteron yang rendah sangat terkait dengan peningkatan jaringan lemak visceral, tetapi juga menyebabkan deposisi lemak di hati dan otot dan berhubungan dengan aterosklerosis.¹⁶ Studi in vitro menunjukkan bahwa hipogonadisme mengganggu penyerapan glukosa dan trigliserida ke dalam lemak subkutan.¹⁶ Oleh sebab itu, terjadi peningkatan penyerapan glukosa dan trigliserida ke dalam daerah-daerah ektopik.

Terapi testosteron telah dikaitkan dengan penurunan persentase massa lemak tubuh.¹⁷ Data dari penelitian dengan durasi 11 tahun, terapi testosteron dengan testosteroone undekanoat intramuskular jangka panjang berhubungan dengan penurunan berat badan yang signifikan namun bertahap, bersama dengan pengurangan lingkaran pinggang.¹⁸ Testosteron juga mengurangi kadar lemak hati dan penyimpanan lemak otot.¹⁶

1.1.2 Sindrom Metabolik/ Diabetes Mellitus Tipe 2

Sindrom metabolik ditandai oleh beberapa komponen spesifik, termasuk peningkatan lingkaran pinggang, dislipidemia, hipertensi, dan gangguan toleransi glukosa. Hipogonadisme dikaitkan dengan obesitas sentral, hiperglikemia, resistensi insulin dan dislipidemia, hipertensi dan kecenderungan untuk DMT2, yang semuanya adalah komponen dari sindrom metabolik.¹⁹

Beberapa uji klinik acak terkontrol telah menunjukkan bahwa terapi testosteron dapat meningkatkan resistensi insulin dan hiperglikemia dan menurunkan kolesterol total dan LDL (*low density lipoprotein*). Terapi testosteron pada DMT2 hipogonad meningkatkan kontrol glikemik pada beberapa uji klinis acak terkontrol dan registri; namun, tidak ada bukti konklusif dan data yang tersedia masih terlalu terbatas untuk menarik kesimpulan akhir.^{21,26,27} Uji klinis acak terkontrol plasebo terbaru yang mencakup 1.007 pasien dengan gangguan toleransi glukosa atau DMT2 yang baru didiagnosis dan testosteron total <14 nmol/L, menunjukkan bahwa terapi testosteron selama 2 tahun mengurangi proporsi pasien dengan DMT2 terlepas dari pola

gaya hidup.²⁵ Demikian pula, penelitian registri sebelumnya melaporkan bahwa terapi testosteron dikaitkan dengan remisi DMT2.²⁶ Kadar kolesterol HDL (*high density lipoprotein*) dapat menurun, tetap tidak berubah, atau meningkat dengan terapi testosteron. Terapi testosteron pada pria dengan sindrom metabolik dan hipogonadisme telah terbukti mengurangi angka kematian dibandingkan dengan pria yang tidak diobati, meskipun tidak ada bukti konklusif yang tersedia.^{28,29}

Disfungsi ereksi (DE) umum terjadi pada pria dengan sindrom metabolik dan DMT2 (hingga 70% pasien). Penyebab DE adalah multifaktorial dan 30% pria dengan DE mengalami defisiensi testosteron/hipogonadisme. Beberapa bukti menunjukkan bahwa pasien dengan DMT2 ini hanya ditemukan pada pria dengan penurunan kadar testosteron yang jelas (<8 nmol/L atau 2,31 ng/mL).³⁰ Berdasarkan patofisiologi, sebagian besar DE disebabkan oleh penyakit vaskular dan neuropatik. Oleh karena itu, pria yang mengalami DE harus diskriminasi untuk sindrom metabolik. Demikian pula, pasien dengan DE dan DM dapat ditawarkan pemeriksaan kadar testosteron.

Pemberian terapi testosteron pada penderita DMT2 menunjukkan perbaikan hasrat dan kepuasan seksual, namun tidak dengan fungsi ereksi.^{21,30,31} Meski demikian, studi uji klinis acak terkontrol yang membandingkan testosteron undecanoate vs plasebo selama dua tahun menunjukkan bahwa terapi testosteron secara signifikan meningkatkan fungsi seksual dan DE pada pria dengan gangguan toleransi glukosa atau DMT2 yang baru didiagnosis dengan hipogonadisme (testosteron: <14 nmol/L).²⁵

1.2 Fisiologi Pembentukan Hormon Testosteron

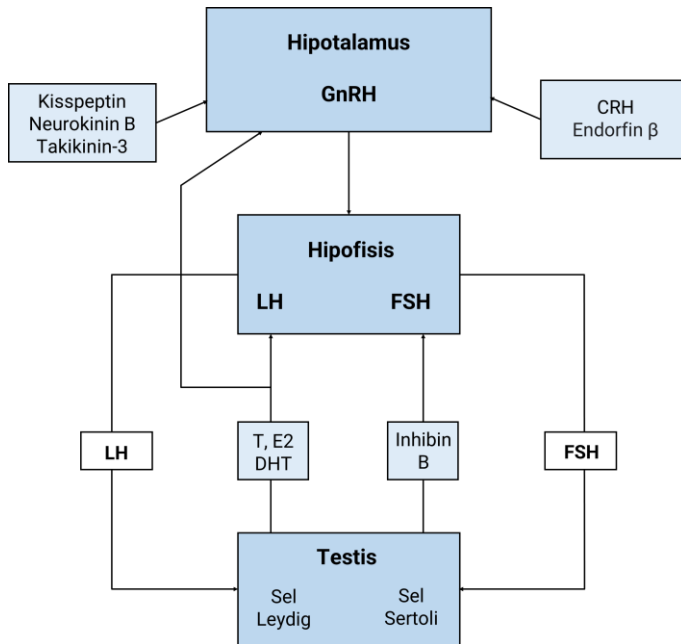
Kelenjar hipotalamus mengatur aktivitas testis melalui hormon *lutinizing hormone* (LH) yang berperan dalam produksi testosteron pada sel Leydig serta hormon *follicle stimulating hormone* (FSH) yang terutama mengatur produksi sperma di tubulus seminiferus.^{32,33} Produksi dan sekresi gonadotropin dirangsang oleh hormon *Gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) dan dihambat oleh umpan balik negatif dari hormon steroid dan inhibin B (Gambar 1).^{32,33} Hormon GnRH disekresikan secara pulsatil dan dikendalikan secara negatif oleh aktivitas neuron hipotalamus, termasuk *corticotropin-releasing hormone* (CRH) dan neuron endorfin β .^{32,33} Sebaliknya, neuron kisspeptin-1 (Kiss-1), neurokinin-B dan tachykinin-3 terlibat dalam stimulasi GnRH. Leptin terlibat dalam aktivasi pensinyalan Kiss-1.³⁴ Sekitar 25 mg testosteron terdapat

dalam testis normal, dan, rata-rata, 5-10 mg testosteron disekresikan setiap hari.^{32,33} Testis juga menghasilkan androgen lain dalam jumlah yang lebih sedikit, seperti androstenedion dan dihidrotestosteron (DHT). Sejumlah kecil testosteron ekstra-gonad berasal dari prekursor androgen adrenal lemah *dehydroepiandrosterone* (DHEA) yang bersirkulasi, meskipun kontribusi spesifiknya terhadap produksi testosteron harian pada pria terbatas.^{35,36} Secara fisiologis, pembentukan DHT menyumbang 6-8% dari metabolisme testosteron, dan rasio testosteron/DHT plasma sekitar 1:20.^{32,33}

Pada tahap akhir, testosteron dan prekurnya, $\Delta 4$ androstenedione, dapat diaromatisasi melalui aromatas P450 menjadi metabolit bioaktif lainnya, seperti estron (E1) dan 17- β -estradiol (E2), dengan produksi harian ~45 mcg.^{32,33} Sel Leydig, juga dapat secara langsung memproduksi dan melepaskan sejumlah kecil estrogen ke aliran darah, dengan tingkat produksi harian 5-10 mcg (hingga 20% dari estrogen yang bersirkulasi).³⁷

1.2.1 Sirkulasi dan Transpor Testosteron

Pada pria sehat 60-70% testosteron yang bersirkulasi terikat pada *sex hormone binding globulin* (SHBG) berafinitas tinggi. Testosteron lainnya dalam sirkulasi berikatan *lower affinity, high-capacity binding protein* (albumin, asam glikoprotein dan *protein pengikat kortikosteroid*), dan hanya 1-2% testosteron tetap tidak terikat protein.³⁸ Secara umum, testosteron yang terikat pada protein dengan afinitas rendah dapat dengan mudah berdisosiasi di lapisan kapiler banyak organ, sehingga disebut '*bioavailable*' *testosterone*.³⁸ Penting untuk diketahui bahwa beberapa kondisi klinis dan penuaan dapat memengaruhi kadar SHBG, sehingga mengubah kadar testosteron total yang bersirkulasi (Tabel 3). Jika tidak dikenali, faktor-faktor ini dapat menyebabkan kesalahan dalam perhitungan status androgen. Oleh karena itu, bila diindikasikan, dilakukan pemeriksaan SHBG dan testosterone bebas (*free testosterone*= FT).



Gambar 1. Fisiologi pembentukan testosteron

1.2.2 Reseptor Androgen

Testosteron dan DHT menjalankan aksi biologisnya melalui aktivasi reseptor spesifik. Gen reseptor androgen (AR) terlokalisasi pada kromosom X (Xq11-12), dikodekan dalam delapan ekson.³⁹ Ekson 1 mencakup dua segmen berulang trinukleotida polimorfik yang mengkode poliglutamin (CAG) dan poliglisin (GGN) dalam domain transaktivasi terminal-N dari proteinnya. Aktivitas AR berbanding terbalik dengan panjang rantai berulang CAG.³⁹ Namun, peran spesifik nomor pengulangan AR CAG dalam kaitannya dengan gejala hipogonadisme atau manajemen klinis defisiensi testosteron masih belum jelas.^{40,41} Sebuah uji klinis acak terkontrol telah menunjukkan bahwa jumlah pengulangan CAG yang lebih tinggi berhubungan positif dengan perubahan insulin puasa, trigliserida, dan tekanan darah diastolik, menunjukkan semakin sensitif reseptor, semakin besar manfaatnya.⁴²

Tabel 3. Faktor utama yang berhubungan dengan peningkatan atau penurunan kadar SHBG dalam sirkulasi

Peningkatan SHBG	Obat-obatan: antikonvulsan, estrogen, hormon tiroid Hipertiroidisme Gangguan hepar Penuaan Merokok AIDS/HIV
Penurunan SHBG	Obat-obatan: <i>growth hormone</i> (GH), glukokortikoid, testosteron, steroid androgenik Hipotiroid Obesitas Akromegali Penyakit Cushing Sindrom metabolik dan resistensi insulin <i>Non-alcoholic fatty liver disease</i> Sindrom nefrotik

1.3 Peran Testosteron dalam Kesehatan Seksual dan Reproduksi Pria

1.3.1 Perkembangan Seksual

Produksi testosteron pada testis janin dimulai antara minggu ke-delapan dan ke-sembilan kehamilan setelah ekspresi gen SRY, yang mengatur susunan gonad yang tidak berdiferensiasi ke dalam testis.⁴³ Selama trimester pertama, testis memicu virilisasi alat kelamin melalui sekresi androgen yang distimulasi oleh *human chorionic gonadotropin* (hCG) plasenta oleh sel Leydig. Selama kehidupan janin, testosteron terutama mengontrol diferensiasi genitalia interna dan penurunan testis (regresi gubernakulum testis), sedangkan DHT terutama terlibat dalam perkembangan genitalia eksterna laki-laki.⁴⁴ Selama masa pubertas, reaktivasi aksis hipotalamus-hipofisis-gonad (HPG) memungkinkan perkembangan karakteristik seksual sekunder, spermatogenesis dan, bersama dengan hormon lainnya, terjadi *growth spurt*.^{1,45} Defisiensi aromatase dan insensitivitas reseptor estrogen menunjukkan bahwa konversi testosteron menjadi E2 sangat penting untuk penutupan lempeng epifisis dan *growth arrest*.⁴⁶

1.3.2 Fungsi Seksual

Testosteron berperan dalam mengatur respon seksual pria. Hasrat seksual secara umum dianggap sebagai aspek yang paling bergantung pada testosteron dari perilaku seksual pria.^{31,47,48} *The European Male Aging Study* (EMAS), yaitu sebuah survei berbasis populasi yang mencakup 3.369 subjek berusia 40-79 tahun dari delapan negara Eropa, menunjukkan bahwa gejala seksual, terutama gangguan hasrat seksual, DE, dan penurunan frekuensi ereksi pagi, adalah gejala yang paling spesifik.⁶ Temuan serupa dilaporkan pada hasil anamnesis pada pasien untuk disfungsi seksual.⁴⁹ Hal ini sesuai karena beberapa area otak, termasuk amigdala, area preoptik medial, nukleus paraventrikular hipotalamus, dan *grey matters* pada periaqueductal mengekspresikan reseptor androgen.^{49,50}

Studi eksperimental dan klinis telah membuktikan bahwa testosteron memainkan peran penting dalam mengatur fungsi penis. Secara khusus, testosteron berperan dalam menjaga integritas struktural yang diperlukan untuk ereksi penis, serta mengatur beberapa aktivitas enzimatis dalam korpus kavernosum, termasuk dalam memicu pembentukan nitrit oksida (NO) dan menghambat aktivitas *Ras homolog gene family member A/Rho-associated kinase* (RhoA/ROCK).^{49,51} Testosteron juga terlibat dalam respon adrenergik penis dan pergantian sel otot polos korpus kavernosum.^{49,50} Meskipun beberapa penulis telah membuktikan peran positif testosteron dalam mengatur ekspresi dan aktivitas *phosphodiesterase 5* (PDE5) pada penis, penulis lain juga menunjukkan peran penghambatan estrogen pada jalur ini.^{49,51}

Bukti yang lebih terbatas telah menunjukkan kemungkinan peran testosteron dalam mengatur ejakulasi, baik di tingkat pusat maupun perifer. Reseptor androgen diekspresikan di beberapa area spinal sentral dan super spinal yang terlibat dalam kontrol refleks ejakulasi.⁵³ Selain itu, saluran genitalia pria mengekspresikan jalur NO-PDE5 dan RhoA/ROCK, yang dimodulasi oleh testosteron.⁵³

1.4 Klasifikasi dan Penyebab Hipogonadisme Pria

Hipogonadisme pria dapat diklasifikasikan menurut etiologi dan penyebab yang mendasari, menjadi hipogonadisme primer akibat *testicular failure*, atau hipogonadisme sekunder, jika disebabkan oleh masalah pada kelenjar hipofisis atau hipotalamus (Tabel 4).

Hipogonadisme primer juga disebut hipergonadotropik hipogonadisme karena kelenjar hipofisis berusaha mengompensasi masalah pada testis dengan cara meningkatkan stimulasi sentral. Sebaliknya, pada hipogonadisme sekunder, testis tidak distimulasi secara adekuat oleh gonadotropin, biasanya dengan kadar gonadotropin yang normal atau berkurang.^{1,33} Hipogonadisme terkompensasi atau subklinis, ditandai dengan kadar serum testosteron normal dan peningkatan produksi LH, juga pernah dilaporkan⁵⁴; signifikansi klinis dari kondisi hipogonadisme subklinis tidak jelas.⁵⁴⁻⁵⁷ Jenis yang terakhir adalah hipogonadisme yang disebabkan akibat insensitivitas terhadap testosteron dan metabolitnya (Tabel 4).^{1,33} Penggunaan klasifikasi ini memungkinkan dokter untuk memilih pengobatan yang tepat. Pada pasien dengan hipogonadisme sekunder, kadar testosteron secara teoritis dapat ditingkatkan mencapai normal dengan pengobatan yang adekuat. Di sisi lain, pada hipogonadisme primer, hanya terapi testosteron yang dapat dipertimbangkan, yang pada akhirnya dapat mengganggu fertilitas akibat penekanan aksis HPG (Tabel 4).^{1,33} Namun, juga harus diakui bahwa gejala dan tanda hipogonadisme dapat sama terlepas dari etiologi yang mendasari.

Di sisi lain, usia onset hipogonadisme dapat memengaruhi gambaran klinis.³⁴ Bila hipogonadisme terjadi pada awal kehidupan janin, gambaran klinis dapat mulai dari klinis seperti wanita (misalnya pada *complete androgen insensitivity* atau kelainan enzimatik yang menghambat sintesis androgen) hingga berbagai defek pada virilisasi. Dalam kasus gambaran hipogonadisme pra- atau peri-pubertas karena masalah sentral yang lebih ringan (hipogonadotropik hipogonadisme terisolasi [IHH]) atau gangguan perifer (seperti pada sindrom Klinefelter), mungkin ada keterlambatan pada pubertas dengan keseluruhan gambaran klinis seperti laki-laki (*eunuchoid*). Terakhir, jika hipogonadisme terjadi setelah pubertas dan terutama dengan penuaan (yaitu, LOH), gejalanya bisa ringan, dan sering menyerupai dengan proses penuaan itu sendiri.^{1,34}

Pada 2017, Grossmann dan Matsumoto mengusulkan klasifikasi baru hipogonadisme pria dewasa, yaitu dengan membedakan hipogonadisme fungsional versus organik.⁵⁸ Dengan demikian, hipogonadisme organik ditandai dengan adanya patologi yang terbukti mempengaruhi aksis HPG dan harus diobati dengan pengobatan konvensional (yaitu terapi gonadotropin atau testosteron). Sebaliknya, hipogonadisme fungsional didasarkan pada tidak adanya perubahan organik yang diketahui pada aksis HPG dan harus ditangani

terlebih dahulu dengan memberikan tata laksana atau memperbaiki komorbiditas terkait.

Studi menunjukkan bahwa meskipun pria dan wanita menunjukkan prevalensi penyakit yang disebabkan sindrom pernapasan akut coronavirus 2 (SARS-CoV-2) yang sama, pria biasanya memiliki luaran yang lebih buruk jika dibandingkan dengan wanita.⁵⁹ Kemungkinan mekanisme yang mendasari perbedaan jenis kelamin ini masih belum sepenuhnya dipahami. Testosteron dianggap dapat memodulasi ekspresi *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) dan transkripsi *transmembrane protease, serine 2* (TMPRSS2), yang mana keduanya terlibat dalam proses internalisasi seluler virus, menunjukkan kemungkinan bahwa androgen berperan sebagai peran dalam menjelaskan perbedaan jenis kelamin tersebut.^{60,61}

Secara keseluruhan, kadar testosteron yang rendah lebih dikaitkan dengan gambaran klinis yang lebih parah pada pria dengan COVID-19.⁶²⁻⁶⁹ Oleh karena itu, sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa penurunan kadar testosteron yang terdeteksi saat masuk rumah sakit dikaitkan dengan peningkatan risiko empat atau lima kali lipat untuk dirawat di Unit Perawatan Intensif atau meninggal, setelah penyesuaian untuk faktor perancu lainnya.⁷⁰ Selain itu, Dhindsa dkk., melakukan studi terhadap 723 pria dengan riwayat COVID-19 melaporkan bahwa pria dengan hipogonadisme memiliki risiko lebih tinggi untuk dirawat di rumah sakit.⁷¹ Hal ini tidak mengherankan karena ACE2 diekspresikan dalam beberapa jaringan termasuk testis dan reseptor ACE2 telah dibuktikan terdapat pada sel duktus seminiferus, serta pada spermatogonia dan pada sel Leydig dan Sertoli, dengan SARS-CoV-2 berpotensi berkontribusi terhadap gangguan testosteron dan produksi sperma.^{70,72,73} Selain itu, juga telah disarankan bahwa virus dapat mengakibatkan reaksi peradangan lokal yang intens pada testis sehingga mendukung terjadinya orkitis, yang akhirnya berkembang menjadi vaskulitis atau respons autoimun, yang dapat menyebabkan pada kerusakan testis dan gangguan testosteron. produksi.^{72,73}

Bukti mengenai kadar testosteron rendah dapat secara langsung berkontribusi pada luaran COVID-19 yang lebih buruk masih dalam penelitian. Kemungkinan bahwa testosteron rendah pada fase akut infeksi virus dapat dianggap sebagai mekanisme adaptif dan tangguh untuk mengurangi gangguan eksternal dengan mematikan fungsi yang bergantung pada testosteron, termasuk reproduksi dan/atau aktivitas fisik dan seksual, yang

tidak diperlukan saat infeksi virus terjadi. kondisi fisik yang memburuk, tidak dapat dikesampingkan.^{74,75} Dengan demikian, meta-analisis menunjukkan hipogonadisme sekunder atau campuran lebih sering diamati pada fase akut infeksi.⁷⁰

Pertimbangan serupa telah diajukan untuk LOH.⁷⁶ Studi yang menganalisis subjek dalam fase pemulihan COVID-19 telah menunjukkan bahwa perbaikan atau tingkat testosteron rendah yang terus-menerus pada sebagian besar kasus.^{77,78} Menariknya, dalam studi oleh Salonia dkk., menunjukkan bahwa peningkatan kadar testosteron lebih lanjut dapat diamati hingga 12 bulan setelah COVID-19.⁷⁹ Penulis yang sama menyarankan bahwa morbiditas terkait dapat memengaruhi pemulihan testosteron, mendukung adanya peran sekunder hipogonadisme dalam luaran yang buruk pada COVID-19.⁷⁸ Meskipun belum ada informasi tentang peran terapi testosteron dalam fase akut penyakit ini, Dhinsda dkk., menunjukkan bahwa penderita hipogonadisme yang menjalani terapi testosteron memiliki risiko lebih rendah untuk dirawat di rumah sakit setelah infeksi SARS-CoV-2.⁷¹ Meski demikian, penderita COVID-19 harus dilakukan *follow-up* lebih lanjut untuk memastikan tidak ada segala masalah andrologi jangka panjang termasuk penurunan produksi sperma dan testosteron.⁷⁰

Tabel 4. Klasifikasi hipogonadisme pria

HIPOGONADISME PRIMER (hipergonadotropik hipogonadisme)	
Kelainan Kongenital	
Penyebab Umum	Penyebab Lainnya
Sindrom Klinefelter	<ul style="list-style-type: none"> • Kelainan kromosom yang langka <ul style="list-style-type: none"> • Sindrom pria XX • 47 sindrom XYY • 48 sindrom XXYY • 21 Trisomi (sindrom Down) • Sindrom Noonan • Translokasi autosomal¹ • Kelainan biosintesis testosteron • CAH (<i>testicular adrenal rest tumours</i>)

- *Disorders of sex development* (disgenesis gonad)
- Mutasi gen LHR
- Distrofi mitonik (termasuk tipe I dan II)
- Kriptorkidisme yang tidak dikoreksi (termasuk mutasi INSL3 dan LGR8)
- Anorkia kongenital bilateral
- *Sickle cell disease*
- *Adreno-leukodystrophy*

Kelainan di dapat

Terkait Obat

- Agen kemoterapi
- Agen alkilasi
- Metotreksat
- Penghambat sintesis testosteron
 - Ketokonazol
 - Aminoglutethimide
 - Mitotan
 - Metirapon

Kelainan lokal

- Kastrasi bilateral atau trauma
- Radiasi testis
- Orkitis (termasuk *mumps orchitis*)
- *Autoimmune testicular failure*
- Torsio testis
- Alkohol / Sirosis
- Toksin lingkungan

Penyakit sistemik

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Penyakit sistemik kronis* • Kegagalan organ kronis* • Kelebihan glukokortikoid (Sindrom Cushing)* • Penuaan* • HIV | <ul style="list-style-type: none"> • Keganasan <ul style="list-style-type: none"> • Limfoma • Kanker testis • Cedera saraf tulang belakang • Vaskulitis • Penyakit infiltratif (amiloidosis; leukemia) |
|--|---|

HIPOGONADISME SEKUNDER (hipogonadotropik hipogonadisme)

Kelainan bawaan atau perkembangan

Penyebab umum	Penyebab yang tidak biasa
Hemokromatosis*	<ul style="list-style-type: none">• Defisiensi hormon hipofisis• Hipogonadisme hipogonadotropik idiopatik• (IHH) dengan varian:<ul style="list-style-type: none">• IHH normosmik• Sindrom Kalmann• Mutasi gen LH beta yang terisolasi• Sindrom Prader-Willi

Gangguan yang didapat

Akibat obat	Masalah lokal
<ul style="list-style-type: none">• Estrogen• Testosteron atau steroid anabolik androgenik• Progestogen (termasuk <i>cyproterone acetate</i>)• Obat yang diinduksi hiperprolaktinemia• Opiat<ul style="list-style-type: none">• GnRH agonis atau antagonis• Glukokortikoid	<ul style="list-style-type: none">• Cedera otak• Neoplasma hipofisis (mikro/makro-adenoma)• Tumor hipotalamus• Penyakit batang hipofisis• Iatrogenik<ul style="list-style-type: none">• Operasi hipofisektomi• Radiasi hipofisis atau kranial• Penyakit radang dan infeksi<ul style="list-style-type: none">• Hipofisititis limfositik• Infeksi hipofisis• Lesi granulomatosa• Sarkoidosis• Granulomatosis Wegener• Granulomatosis lainnya• Ensefalitis• Histiositosis Langerhans

- Hiperprolaktinemia sebagai akibat dari masalah lokal (massa hipotalamus-hipofisis)

Penyakit/kondisi sistemik yang memengaruhi hipotalamus/hipofisis

- Penyakit sistemik kronis*
 - Diabetes melitus tipe 2/
 - Sindrom Metabolik/Penyakit Metabolik
 - Infeksi HIV
 - Kegagalan organ kronis
 - Radang Sendi Kronis
- Kelebihan glukokortikoid (sindrom Cushing)*
- Gangguan Makan*
- Penyakit akut dan kritis
- Penuaan*
- Cedera saraf tulang belakang
- *Transfusion-related iron overload* (β -thalassemia)

RESISTENSI ANDROGEN/PENURUNAN BIOAKTIVITAS TESTOSTERON

Kelainan kongenital

- Defisiensi aromatase
- Penyakit Kennedy (atrofi otot tulang belakang dan bulbar) dan perpanjangan CAG lainnya
- Insensitivitas androgen parsial atau komplit
- Defisiensi 5 α reductase tipe II (5 α R)

Gangguan yang didapat

Terkait obat-obatan

Masalah lokal

- Cyproterone acetate
 - Spironolactone
 - Flutamide
 - Bicalutamide
 - Nilutamide
 - Finasteride
 - Dutasteride
 - Clomiphene
 - Penyakit Celiac
-

-
- Tamoxifen
 - Raloxifene
 - Letrozole
 - Anastrozole
 - Exemestane
-

* Kondisi yang bekerja di tingkat pusat dan perifer yang mengakibatkan hipogonadisme primer dan sekunder.

¹Translokasi autosomal yang berbeda dapat menyebabkan kasus hipogonadisme dan infertilitas yang jarang terjadi.

1.5 Late-onset Hypogonadism

Produksi testosteron menurun seiring bertambahnya usia. Studi EMAS melaporkan penurunan testosteron total 0,4% per tahun dan 1,3% per tahun untuk FT.⁴ LOH adalah istilah yang sering digunakan untuk menggambarkan kondisi ini. Beberapa penyakit terkait dan komorbiditas kronis dapat mengganggu aksis HPG yang menyebabkan perkembangan hipogonadisme primer atau, lebih sering, hipogonadisme sekunder di masa dewasa, sehingga secara signifikan memengaruhi penurunan testosteron yang bergantung pada usia fisiologis. Dengan menggabungkan data dari tiga gelombang berbeda dari *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS), studi observasional berbasis populasi yang melibatkan 1.709 pria berusia 40-70 tahun menunjukkan bahwa penyakit komorbid dan obesitas menurunkan kadar testosteron total, bebas dan *bioavailable* secara signifikan.⁸⁰ Proporsi LOH di Indonesia pada populasi pria 40-90 tahun 70,94%. Keluhan derajat ringan 54,52%, sedang 38,98% dan berat 6,5%.⁸¹ Diagnosis hipogonadisme fungsional didasarkan dilakukan secara per eksklusionam. Penyebab utama hipogonadisme fungsional adalah obesitas, penyakit komorbid, dan penuaan. Sitokin inflamasi yang dilepaskan pada peradangan kronis, dan adipositokin serta estradiol pada obesitas, dapat menekan aksis HPG. Peran penuaan hingga usia 80 tahun relatif minimal.⁵⁸ Mempertimbangkan bahwa penekanan aktivitas aksis HPG bersifat fungsional, dan berpotensi reversibel dengan tindakan empiris, seperti penurunan berat badan, manfaat pemberian terapi testosteron masih banyak diperdebatkan.⁵⁸

1.5.1 Pemeriksaan Diagnostik

Gambaran klinis penderita hipogonadisme seringkali dipengaruhi oleh usia awitan terjadinya hipogonadisme. Ketika hipogonadisme terjadi pada saat masih menjadi janin, dapat terbentuk gambaran klinis seperti wanita atau terjadi berbagai kelainan virilisasi dan *ambiguous genitalia* (mikropenis, hipospadia, dan kriptorkismus).^{1,33} Keterlambatan pubertas dengan gambaran *eunuchoid* (rambut tubuh sedikit, suara bernada tinggi, ukuran penis dan testis kecil) adalah tipikal cacat yang bermanifestasi selama periode pra atau peri-pubertas.^{1,33} Ketika hipogonadisme terjadi di masa dewasa, terutama hipogonadisme fungsional, gejalanya seringkali ringan, sulit dikenali dan sering dianggap sebagai dengan proses penuaan atau dengan komorbiditas kronis.^{1,33} Beberapa gambaran klinis nonspesifik, seperti lemah, letih, lesu, dan gangguan seksual dapat menjadi manifestasi klinis. Studi EMAS menunjukkan bahwa tiga gejala seksual, termasuk libido rendah, penurunan ereksi spontan dan DE, biasanya dikaitkan dengan penurunan kadar testosteron serum.⁶ Sebaliknya, gejala psikologis dan fisik kurang informatif.⁶

Diagnosis LOH dibuat berdasarkan adanya tanda dan gejala yang konsisten dengan hipogonadisme, ditambah dengan bukti biokimia kadar testosteron total serum pada pagi hari yang rendah pada dua atau lebih pemeriksaan, diukur dengan alat uji yang akurat. Kadar testosteron memiliki variasi sirkadian, yang bertahan pada pria lanjut usia.⁸² Demikian pula, kadar testosteron berpotensi dipengaruhi oleh asupan makanan⁸³; karenanya, serum testosteron total harus diukur dalam kondisi puasa dan di pagi hari (antara jam 07.00 - 11.00). Pengukuran konfirmasi harus selalu dilakukan dalam kasus nilai patologis primer, dan tentunya sebelum memulai terapi testosteron apapun.

Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) merupakan baku emas dan metode paling akurat untuk menilai steroid seks; namun, pemeriksaan *automated platform immuno-assays* untuk mengukur kadar testosteron total menunjukkan korelasi yang baik dengan LC-MS/MS.⁸⁴ Sebaliknya, *immuno-assay* yang tersedia tidak dapat memberikan estimasi testosterone bebas yang akurat; oleh karena itu, perhitungan kadar testosterone bebas secara langsung dengan metode ini tidak direkomendasikan dan harus dihindari.³⁸ LC-MS/MS tetap menjadi metode standar untuk penentuan testosterone bebas. Sebagai alternatif, testosterone bebas dapat diperoleh dari perhitungan matematis spesifik dengan mempertimbangkan kadar SHBG dan albumin serum⁸⁵

Data dari meta-analisis menunjukkan bahwa terapi testosteron tidak efektif bila kadar awal > 12 nmol/L (3,5 ng/mL). Luaran yang baik didapatkan bila kadar testosteron <12 nmol/L dan lebih signifikan pada pasien bergejala dengan bentuk hipogonadisme yang lebih parah (<8 nmol/L). Oleh karena itu, 12 nmol/L dianggap sebagai ambang batas untuk memulai terapi testosteron bila mengalami gejala-gejala hipogonadisme.^{17,86} Pada kondisi klinis yang dapat memengaruhi kadar SHBG, evaluasi testostosterone bebas harus dipertimbangkan untuk memperkirakan kadar testostosterone yang sebenarnya dengan lebih baik (Gambar 2). Sayangnya, terlepas dari potensi nilai klinisnya⁸⁷, tidak ada ambang batas tervalidasi untuk fT yang tersedia dari studi klinis. Hal ini menyebabkan adanya area ketidakpastian; namun, beberapa data menunjukkan bahwa kadar fT < 225 pmol/L (6,5 ng/dL) berhubungan dengan gejala hipogonadisme.^{6,49,88,89}

Penilaian kadar LH harus dilakukan bersama dengan prolaktin ketika kadar testosteron total patologis terdeteksi, untuk menentukan kondisi yang mendasarinya dengan benar dan mengecualikan kemungkinan penyebab organik (Gambar 2). Penentuan hormon FSH selanjutnya dapat mendukung diagnosis hipogonadisme primer atau sekunder.^{57,90} Karena pengaruh negatifnya terhadap libido, prolaktin juga dapat dianggap sebagai skrining lini pertama pada pasien dengan penurunan hasrat seksual. Selain itu, *magnetic resonance imaging* (MRI) hipofisis, serta evaluasi hormon hipofisis lainnya, diperlukan dengan adanya gejala spesifik seperti gangguan penglihatan, sakit kepala^{91,92} atau ketika terdapat hiperprolaktinemia. Bukti terbatas menyarankan melakukan MRI hipofisis juga dalam kasus hipogonadisme berat (<6 nmol/L, 1,75 ng/mL) dengan kadar gonadotropin yang rendah (Gambar 2).⁹¹⁻⁹³

1.5.2 Anamnesis

Gejala spesifik yang terkait dengan LOH ditunjukkan pada Tabel 5. Riwayat intervensi bedah untuk kriptorkismus atau hipospadia harus diperhitungkan sebagai kemungkinan tanda cacat bawaan. Demikian juga, komorbiditas kronis dan sistemik harus diselidiki secara komprehensif pada setiap pasien. Penggunaan obat yang berpotensi mengganggu aksis HPG harus dieksklusi (Tabel 4). Penyakit akut berhubungan dengan hipogonadisme fungsional dan penentuan kadar testosteron total serum harus dihindari pada kondisi ini. Namun, sebagaimana telah dijelaskan sebelumnya, data terbaru yang

diperoleh dari pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan luaran yang lebih buruk pada penderita hipogonadisme. Hal ini menunjukkan bahwa peran testosteron dalam kasus penyakit akut harus diklarifikasi.^{62,66,70,94} Beberapa *self-reported questionnaires* atau wawancara struktural telah dikembangkan untuk skrining hipogonadisme. Meskipun penggunaan kuesioner mendukung diagnosis biokimia hipogonadisme, atau dalam penilaian hasil terapi testosteron, spesifisitasnya tetap buruk dan tidak boleh digunakan untuk skrining sistematis hipogonadisme pada pria. Penggunaan *Aging Males Symptoms (AMS) Scale* yang sudah divalidasi di Indonesia dapat digunakan untuk diagnostik LOH dan evaluasi pemberian terapi androgen.⁹⁵

Tabel 5. Gejala LOH

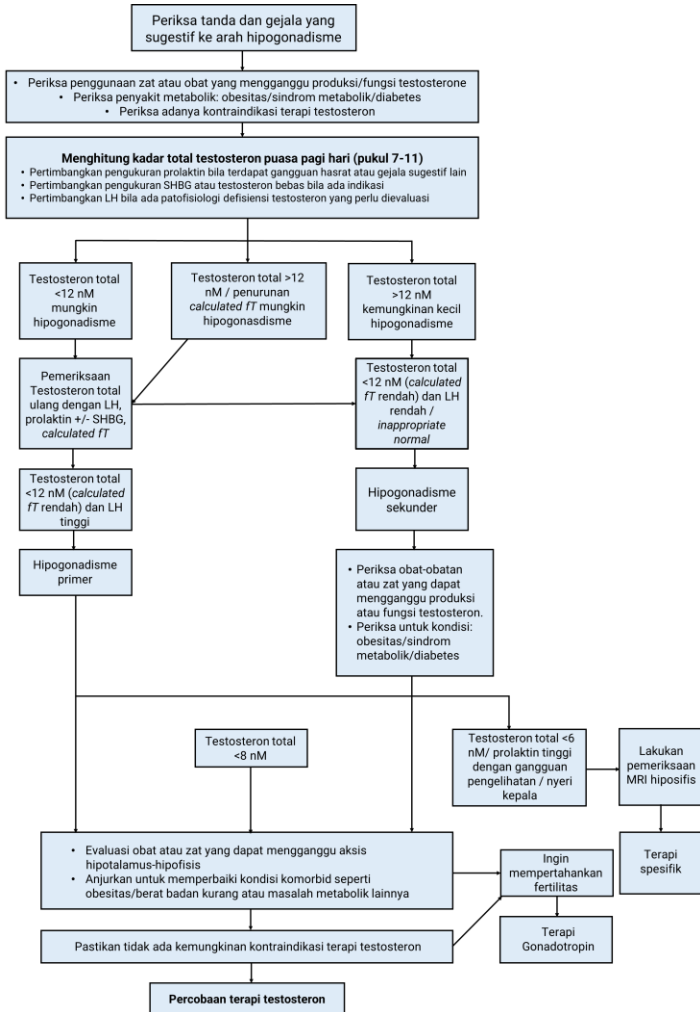
	Gejala seksual	Gejala fisik	Gejala psikologis
Lebih spesifik	- Libido berkurang - Disfungsi ereksi - Penurunan ereksi spontan/pagi hari	- Penurunan aktivitas fisik berat - Kesulitan berjalan >1 km - Kaku	- Gangguan mood dan perasaan - Penurunan motivasi - Kelelahan
Kurang spesifik	- Frekuensi senggama berkurang - Frekuensi masturbasi berkurang - Ejakulasi tertunda	- Hot flushes - Lemah dan letih - Kemampuan fisik, aktifitas, dan fungsi berkurang	- Gangguan konsentrasi dan ingatan - Gangguan tidur

1.5.3 Pemeriksaan Fisik

Obesitas sering dikaitkan dengan hipogonadisme (sebagian besar hipogonadisme fungsional), penilaian indeks massa tubuh (IMT) dan pengukuran lingkaran pinggang sangat dianjurkan pada semua individu.

Ukuran testis dan penis, serta adanya karakteristik seksual sekunder dapat memberikan informasi yang berguna mengenai status androgen secara keseluruhan. Selain itu, rasio segmen atas/segmen bawah ($nv > 0,92$) dan rasio rentang lengan terhadap tinggi ($nv < 1,0$) dapat berguna untuk mengidentifikasi bentuk tubuh *eunochoid*, terutama pada subjek dengan hipogonadisme prapubertas atau keterlambatan pubertas. Selain itu, pemeriksaan colok dubur

harus dilakukan pada semua subjek untuk menyingkirkan kelainan prostat sebelum terapi testosteron (jenis apapun) atau untuk mendukung kecurigaan hipogonadisme (dalam kasus pengurangan volume).⁹⁶



Gambar 2. Algoritma diagnosis *late-onset hypogonadism*

Tabel 6. Ringkasan bukti diagnosis LOH

Ringkasan Bukti	Tingkat Bukti
Gejala seksual adalah gejala yang paling spesifik terkait dengan LOH.	1a
Diagnosis LOH harus didasarkan pada tanda dan gejala spesifik defisiensi androgen, disertai dengan kadar testosteron serum yang rendah secara konsisten.	1a
Kadar testosteron total 12 nmol/L (3,5 ng/mL atau 350 ng/dL) mewakili ambang batas yang dapat diandalkan untuk mendiagnosis LOH.	1a
Hipogonadisme fungsional merupakan akibat dari penyakit komorbid/obat-obatan, yang dapat mengganggu produksi testosteron. Diagnosis hipogonadisme fungsional adalah diagnosis per eksklusionam, setelah menyingkirkan penyebab hipogonadisme organik.	4

Tabel 7. Rekomendasi diagnosis LOH

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Periksa penyakit penyerta, obat-obatan dan zat yang dapat mengganggu produksi/aksi testosteron.	Kuat
Ukur kadar testosteron total pada pagi hari (jam 07.00 - 11.00) dan dalam keadaan puasa, dengan uji laboratorium yang terpercaya.	Kuat
Ulangi testosteron total setidaknya pada dua kesempatan terpisah ketika <12 nmol/L dan sebelum memulai terapi testosteron.	Kuat
Gunakan testosteron total 12 nmol/L (3,5 ng/mL) sebagai ambang batas yang dapat diandalkan untuk mendiagnosis LOH.	Kuat
Pertimbangkan pengukuran SHBG dan testosteron bebas bila diindikasikan.	Lemah
Testosteron bebas <225 pmol/L disarankan sebagai batas yang mungkin dapat digunakan untuk mendiagnosis LOH.	Kuat

Analisis kadar serum LH dan FSH untuk membedakan antara hipogonadisme primer dan sekunder.	Kuat
Pertimbangkan penilaian kadar prolaktin jika hasrat seksual rendah (atau tanda/gejala sugestif lainnya) dan terdapat testosteron rendah atau normal-rendah.	Kuat
Lakukan MRI hipofisis pada hipogonadisme berat sekunder (testosteron total <6 nmol/L).	Lemah

Tabel 8. Rekomendasi skrining LOH

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Skrining LOH hanya pada pria bergejala (termasuk pada penderita DMT2).	Kuat
Jangan gunakan wawancara terstruktur dan kuesioner mandiri untuk skrining sistematis LOH karena spesifisitasnya rendah.	Kuat

1.6 Tata Laksana LOH

1.6.1 Indikasi dan Kontraindikasi untuk Tata Laksana LOH

Pasien dengan hipogonadisme simtomatik (testosteron total < 12 nmol/L) tanpa kontraindikasi spesifik adalah kandidat yang ideal untuk terapi testosteron.

Kontraindikasi absolut adalah kanker payudara dan kanker prostat (Kanker prostat) yang tidak diobati. Kejadian kardiovaskular akut serta gagal jantung kongestif yang tidak terkontrol dan gejala saluran kemih bagian bawah yang parah (LUTS) [skor *International Prostate Symptom Score* (IPSS) >19] merupakan kontraindikasi lainnya; sebab tidak ada informasi yang cukup tentang efek jangka panjang dari terapi testosteron pada kelompok pasien ini.⁶⁴

Riwayat tromboemboli vena pada keluarga memerlukan analisis lebih lanjut untuk menyingkirkan kondisi trombofilia-hipofibrinolisis yang tidak terdiagnosis.⁹⁷ Pasien-pasien ini perlu dikonseling dengan hati-hati sebelum memulai terapi testosteron.

Hematokrit (HCT) >54% harus memerlukan pemberhentian terapi testosteron, pengurangan dosis, perubahan formulasi dan venaseksi tergantung pada situasi klinis untuk menghindari potensi komplikasi kardiovaskular. HCT awal yang lebih rendah (48-50%) harus dievaluasi secara

hati-hati sebelum memulai terapi testosteron, untuk menghindari efek samping selama pengobatan, terutama pada pria berisiko tinggi seperti pasien dengan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) atau *obstructive sleep apnea syndrome* (OSA). Dengan demikian, *Framingham Heart Study* menunjukkan bahwa HCT >48% mewakili kondisi yang terkait dengan peningkatan risiko penyakit jantung koroner (PJK) dan kematian serta dikaitkan dengan gangguan kardiovaskular.⁹⁸ Selain itu, terapi testosteron menekan gonadotropin dan sekresi testosteron endogen serta spermatogenesis.⁹⁹ Oleh karena itu, terapi testosteron dikontraindikasikan pada individu yang menginginkan fertilitas.¹⁰⁰ Hipogonadisme sekunder ditandai dengan kadar gonadotropin yang rendah atau tidak normal; oleh karena itu, pada penderita hipogonadisme yang menginginkan fertilitas dapat diberikan analog FSH dan LH.¹⁰¹

Tabel 9. Kontraindikasi utama terapi testosteron

Kontraindikasi absolut	<ul style="list-style-type: none"> - Kanker prostat stadium lanjut atau metastatik lokal (Kanker prostat) - Pria dengan kanker payudara - Pria dengan keinginan aktif untuk memiliki anak - Hematokrit >54% - Gagal jantung kongestif yang tidak terkontrol
Kontraindikasi relatif	<ul style="list-style-type: none"> - Skor IPSS >19 - Hematokrit baseline 48-50% - Riwayat keluarga tromboemboli vena

1.6.2 Luaran Terapi Testosteron

1.6.2.1 Disfungsi Seksual

Masalah seksual adalah gejala utama penderita hipogonadisme.^{1,6,102,103} Bukti yang konsisten menunjukkan bahwa terapi testosteron pada pria penderita hipogonadisme (total testosteron <12 nmol/L) mungkin memiliki efek yang baik pada beberapa aspek kehidupan seksual; sebaliknya, tidak ada bukti manfaat dalam menggunakan terapi testosteron untuk mengobati disfungsi seksual pada pria eugonadal.^{51,86,104,105} Efek menguntungkan pada fungsi seksual tampaknya lebih terkait dengan normalisasi kadar testosteron daripada formulasi testosteron spesifik yang digunakan.^{105,106}

Sebuah meta-analisis terhadap uji klinis acak terkontrol menggunakan *International Index of Erectile Function (IIEF)*¹⁰⁷ sebagai alat yang mungkin untuk evaluasi hasil, menunjukkan bahwa terapi testosteron secara signifikan meningkatkan fungsi ereksi (sebagaimana diukur dengan skor domain IIEF-EF) dan bahwa pasien dengan hipogonadisme berat (yaitu, testosteron total <8 nmol/L) lebih mungkin untuk mencapai perbaikan yang lebih baik daripada pasien dengan hipogonadisme ringan (yaitu, testosteron total <12 nmol/L). Hasil serupa diamati untuk hasrat seksual; namun, adanya komorbiditas metabolik (seperti diabetes dan obesitas) menurunkan besarnya perbaikan ini. Secara khusus, terapi testosteron saja menghasilkan hasil yang efektif secara klinis hanya pada pasien dengan DE ringan.⁸⁶ Hasil serupa juga telah dikonfirmasi dalam penelitian yang lebih baru.⁸⁸ Parameter fungsi seksual lainnya, seperti hubungan seksual, orgasme, dan kepuasan keseluruhan, semuanya membaik dibandingkan dengan plasebo.^{86,108} Kuesioner IIEF juga telah dilakukan validasi ke dalam bahasa Indonesia sehingga memudahkan dalam penilaian disfungsi ereksi.¹⁰⁹ Pria dengan penyakit komorbid seperti diabetes biasanya menunjukkan peningkatan sederhana dalam hal fungsi seksual setelah terapi testosteron dan berpotensi memerlukan PDE5 inhibitor (PDE5i) bersamaan untuk meningkatkan efektivitas.^{1,105} Sebuah meta-analisis termasuk 913 pasien yang berasal dari delapan uji klinis acak terkontrol menunjukkan bahwa terapi kombinasi (testosteron dan PDE5i) lebih unggul bila dibandingkan dengan PDE5i saja dalam meningkatkan fungsi ereksi.¹¹⁰ Namun, karena keterbatasan metodologi dari uji klinis acak terkontrol yang disertakan, studi lebih lanjut tentang pengobatan kombinasi dengan terapi testosteron dan PDE5i diperlukan. Saat ini, efek menguntungkan spesifik yang berasal dari penggunaan kombinasi terapi testosteron dan PDE5i tidak sepenuhnya jelas.⁵¹ Demikian pula, informasi terkait penggunaan kombinasi terapi testosteron dengan terapi obat DE lainnya masih kurang.^{1,104}

The Sexual Function Trial of the Testosterone Trials (Ttrials) mendokumentasikan perbaikan yang konsisten dalam 10 dari 12 aktivitas seksual pada pria lanjut usia dengan (>65 tahun), terutama dalam frekuensi hubungan seksual, masturbasi dan ereksi nokturnal (diukur dengan PDQ-Q4 [*Psychosexual Daily Questionnaire-Question 4*]).¹¹¹ Besarnya peningkatan terbukti sebanding dengan peningkatan kadar testosteron total serum, fT dan E2.¹¹² Sebuah studi terhadap 220 pria dengan sindrom metabolik dengan atau tanpa DMT2 juga menemukan bahwa fungsi seksual meningkat pada pria yang

melaporkan masalah seksual dengan peningkatan skor IIEF dengan peningkatan libido dan kepuasan seksual.²¹

1.6.2.2 Komposisi Tubuh dan Profil Metabolik

Late-onset hypogonadism dikaitkan dengan persentase massa lemak yang lebih besar dibandingkan dengan pria dengan kadar testosteron normal.⁸⁹ Efek utama dari hipogonadisme adalah untuk meningkatkan jaringan lemak visceral tetapi juga menyebabkan pengendapan lipid di hati dan otot dan berhubungan dengan aterosklerosis.¹⁶ Beberapa data yang diterbitkan menunjukkan bahwa terapi testosteron mengurangi persentase lemak tubuh dan meningkatkan massa otot.¹¹³ Terapi testosteron juga ditemukan menurunkan lingkaran pinggang, berat badan dan BMI, dengan efek ini lebih dominan setelah 12 bulan pengobatan.¹¹³⁻¹¹⁵ Laki-laki yang menjalani terapi testosteron dan program gaya hidup mengalami penurunan yang lebih besar pada lingkaran pinggang, massa lemak total dan perut serta peningkatan massa otot total dan lengan serta peningkatan kekuatan pada tangan yang tidak dominan dibandingkan untuk program gaya hidup saja.²⁵ Ada kecenderungan penurunan berat badan meskipun tidak mencapai signifikansi. Namun, harus diakui bahwa hasil penelitian sebelumnya terutama berasal dari *single-arm trial* dan studi observasional, yang memiliki keterbatasan penting karena risiko bias seleksi.

Data yang diperoleh dari uji klinis acak terkontrol hanya menunjukkan perbaikan massa lemak dan massa otot tanpa modifikasi berat badan.¹⁷ Sebuah meta-analisis termasuk tujuh belas uji klinis acak terkontrol secara khusus menilai peran terapi testosteron pada beberapa parameter metabolik pada pasien dengan DMT2 dan/atau sindrom metabolik.³¹ Sejalan dengan apa yang dilaporkan pada populasi umum, terapi testosteron dikaitkan dengan peningkatan komposisi tubuh baik pada DMT2 atau sindrom metabolik tanpa efek apapun pada berat badan. Dampak positif juga diamati pada gula darah puasa dan indeks resistensi insulin (indeks HOMA) meskipun efek terhadap profil HbA1c dan lipid masih banyak bertentangan.³¹

1.6.2.3 Suasana Hati dan Perasaan

Beberapa penelitian observasional telah mendokumentasikan hubungan antara gejala depresi, penurunan kualitas hidup dan hipogonadisme.^{116,117} Namun, hubungan spesifik antara hipogonadisme dan kejadian depresi masih belum jelas.¹¹⁸ Hanya beberapa uji klinis acak terkontrol yang menyelidiki peran

terapi testosteron dalam memperbaiki gejala depresi. Data yang berasal dari Ttrials menunjukkan bahwa terapi testosteron meningkatkan suasana hati, dan gejala depresi sebagai tindakan berkelanjutan menggunakan beberapa instrumen.¹¹¹ Namun, efek akhirnya sangat kecil. Sejalan dengan data ini, meta-analisis terbesar dari studi yang tersedia, termasuk 1.890 pria dengan hipogonadisme dari 27 uji klinis acak terkontrol, mendokumentasikan bahwa dampak positif terapi testosteron adalah terutama terlihat pada pasien dengan gejala yang lebih ringan.¹¹⁸

Studi BLAST tentang terapi testosteron pada DMT2 melaporkan bahwa pria dengan depresi lebih kecil kemungkinannya untuk menanggapi gejala disfungsi seksual dibandingkan dengan pria tanpa depresi.²⁷

Data tentang efek terapi testosteron pada kualitas hidup terbatas. Meskipun meta-analisis baru-baru ini menunjukkan efek yang signifikan dari terapi testosteron dibandingkan plasebo, besarnya rendah dan heterogenitasnya tinggi, sehingga mengurangi nilai ilmiah dari efek tersebut.^{106,119}

Peran terapi testosteron pada pasien dengan gangguan kognitif bahkan lebih tidak pasti. Uji coba mengevaluasi efek terapi testosteron pada 493 individu dengan gangguan memori terkait usia untuk menilai kemungkinan peningkatan beberapa aspek fungsi kognitif. Namun, hasil akhir gagal menunjukkan efek menguntungkan dari terapi testosteron dalam meningkatkan fungsi kognitif.¹¹¹

1.6.2.4 Tulang

Bukti menunjukkan bahwa mineralisasi tulang membutuhkan hormon seks steroid yang bersirkulasi dalam kadar normal.¹²¹ Kemungkinan hubungan antara hipogonadisme ringan dan osteopenia/osteoporosis lemah, sedangkan hipogonadisme berat (testosteron total <3,5 nM) sering dikaitkan dengan osteoporosis, terlepas dari usia pasien.¹²¹ Tiga meta-analisis menunjukkan efek positif terapi testosteron pada *bone mineral density* (BMD).¹²¹⁻¹²³ Menariknya, meta-analisis terakhir ini telah memberikan bukti baru bahwa peran testosteron pada BMD bahkan lebih tinggi pada pasien dengan diabetes¹²³, yang berisiko lebih tinggi mengalami hipogonadisme dan patah tulang.^{31,124,125} Demikian pula, data yang diperoleh dari Ttrials dan studi T4DM menegaskan bahwa terapi testosteron meningkatkan BMD pada pria dengan LOH. Ttrial menemukan peningkatan BMD pada tulang trabekular pada tingkat

lumbal¹¹¹, sedangkan studi T4DM melaporkan peningkatan yang lebih besar pada tulang kortikal¹²⁶. Perubahan BMD pinggul dan tulang belakang serupa pada kedua studi. Namun, data yang tersedia tidak cukup untuk menentukan efek terapi testosteron saja pada risiko patah tulang¹²⁰. Penggunaan terapi testosteron sebagai tambahan untuk pengobatan anti-resorptif pada pasien dengan hipogonadisme dengan risiko tinggi patah tulang belum ditetapkan. Oleh karena itu, terapi anti-resorptif harus menjadi pengobatan pilihan pertama pada pria dengan hipogonadisme yang berisiko tinggi mengalami patah tulang. Kombinasi pengobatan anti resorptif dan terapi testosteron harus ditawarkan hanya dalam hubungannya dengan gejala terkait hipogonadisme.

1.6.2.5 Vitalitas dan Kekuatan Fisik

Testosteron berperan dalam pertumbuhan dan kekuatan otot. Dengan demikian, steroid anabolik androgenik (AAS) telah digunakan untuk meningkatkan performa fisik dalam olahraga kompetitif.¹²⁷ Dalam hal ini, terapi testosteron pada pria dengan hipogonadisme telah terbukti meningkatkan massa otot dan mengurangi massa lemak, dengan efek terbatas pada berat badan.¹⁷ Terlepas dari bukti ini, peran terapi testosteron pada pria lanjut usia dengan keterbatasan mobilitas masih belum jelas. Survei *The National Health and Nutrition Examination* (NHANES) 1999-2004¹²⁸ tidak dapat mendeteksi adanya hubungan antara kadar testosteron yang bersirkulasi secara keseluruhan dan jumlah aktivitas fisik. Namun, di antara pria non-obesitas, mereka yang melakukan aktivitas fisik yang aktif secara signifikan lebih kecil kemungkinannya untuk mengalami hipogonadisme. Data dari TTrial menunjukkan bahwa terapi testosteron tidak secara substansial meningkatkan proporsi pria yang jarak berjalan dalam batas waktu tertentu dalam uji fungsi fisik.¹¹¹ Meski demikian, ketika seluruh populasi TTrial dianalisis, efek positif yang signifikan terhadap kemampuan fisik.¹¹¹ Data serupa diperoleh dari *Vitality Trial*.¹¹¹

Tabel 10. Ringkasan bukti terapi testosteron

Ringkasan	Tingkat Bukti
Terapi testosteron dapat memperbaiki gejala disfungsi ereksi dan libido yang lebih ringan pada pria dengan hipogonadisme.	1a

Terapi testosteron dapat memperbaiki gejala seksual lainnya, termasuk frekuensi hubungan seksual, orgasme, dan kepuasan secara keseluruhan.	1b
Terapi testosteron juga dapat meningkatkan massa otot, mengurangi massa lemak, dan meningkatkan resistensi insulin.	1a
Terapi testosteron dapat meningkatkan berat badan, lingkaran pinggang, dan profil lipid, tetapi temuannya tidak spesifik.	3
Terapi testosteron dapat memperbaiki gejala depresi yang lebih ringan pada pria dengan hipogonadisme.	1a
Terapi testosteron dapat meningkatkan kepadatan mineral tulang, tetapi informasi terkait risiko patah tulang masih kurang.	1a

Tabel 11. Rekomendasi terapi testosteron

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Jangan gunakan terapi testosteron pada pria dengan eugonadisme.	Kuat
Gunakan terapi testosteron sebagai pengobatan lini pertama pada pasien dengan gejala hipogonadisme dan disfungsi ereksi ringan.	Kuat
Gunakan kombinasi PDE5i dan terapi testosteron dalam bentuk disfungsi ereksi yang lebih parah karena dapat memberikan hasil yang lebih baik.	Lemah
Gunakan terapi medis konvensional untuk gejala depresi berat dan osteoporosis.	Kuat
Jangan gunakan terapi testosteron untuk mengurangi berat badan dan meningkatkan status kardio-metabolik.	Lemah
Jangan gunakan terapi testosteron untuk meningkatkan kognitif, vitalitas, dan kekuatan fisik pada penuaan.	Kuat

1.6.3 Pilihan Terapi

1.6.3.1 Faktor Gaya Hidup

Hipogonadisme fungsional sering dikaitkan dengan obesitas dan gangguan metabolisme.¹²⁹ Oleh karena itu, penurunan berat badan dan perubahan gaya hidup harus menjadi pendekatan pertama untuk semua pria yang kelebihan berat badan dan obesitas dengan hipogonadisme. Sebuah meta-analisis sebelumnya mendokumentasikan bahwa diet rendah kalori mampu mengembalikan hipogonadisme sekunder terkait obesitas dengan meningkatkan testosteron total dan testosteron bebas, mengurangi estrogen dan mengembalikan tingkat sirkulasi gonadotropin normal.¹³⁰ Hal ini dikonfirmasi dalam meta-analisis terbaru yang menunjukkan bahwa peningkatan testosteron secara signifikan terkait dengan penurunan berat badan.¹³¹

Hasil serupa dapat diperoleh melalui aktivitas fisik, yang dikaitkan dengan durasi latihan terjadwal dan penurunan berat badan yang diperoleh.¹³¹ Peningkatan kadar testosteron 1-2 nmol didapatkan setelah diet rendah kalori dan aktivitas fisik.^{131,132} Namun, sekitar 60-86% dari penurunan berat badan kembali setelah 3 tahun dan 75-121% setelah 5 tahun.¹³²

Peningkatan testosteron yang lebih besar dapat dicapai melalui operasi bariatrik, yang menghasilkan peningkatan rata-rata sekitar 10 nmol/L tergantung pada tingkat penurunan berat badan.¹³¹ Perubahan gaya hidup merupakan bagian penting dari pengelolaan obesitas; namun, beberapa bukti menunjukkan bahwa jika dibandingkan dengan modifikasi gaya hidup saja, pria obesitas yang diobati dengan terapi testosteron mengalami pengurangan gejala yang terkait dengan defisiensi testosteron yang paling signifikan, sedangkan mereka yang tidak diobati tidak mendapat manfaat.¹⁰¹ Ada bukti terbatas yang menunjukkan bahwa kombinasi intervensi gaya hidup dan terapi testosteron pada pria dengan hipogonadisme simptomatik mungkin menghasilkan hasil yang lebih baik.⁸⁹ Seperti dijelaskan di atas, studi T4DM telah menunjukkan bahwa terapi testosteron lebih dari 2 tahun dengan intervensi gaya hidup lebih unggul daripada intervensi gaya hidup saja dalam mengurangi lingkar pinggang dan kandungan lemak total dan perut. Tidak ada penurunan berat badan yang signifikan jika dibandingkan dengan intervensi gaya hidup saja.²⁵

1.6.3.2 Sediaan Obat

Testosteron tersedia dalam beberapa sediaan (Tabel 12). Perbandingan langsung antara berbagai produk testosteron masih kurang. Kandidat untuk terapi testosteron harus diberi informasi yang memadai tentang kemungkinan risiko dan manfaat dari semua sediaan testosteron yang tersedia. Pilihan akhir harus didasarkan pada situasi klinis, ketersediaan formulasi testosteron, dan kebutuhan serta harapan pasien.¹³⁴

1.6.3.2.1 Sediaan Oral

Esterifikasi testosteron dengan asam lemak rantai panjang (testosteron undecanoate; TU) memungkinkan testosteron diserap oleh usus melalui sistem limfatik, menghindari metabolisme hati. Formulasi ini telah tersedia dalam asam oleat sejak tahun 1970-an, dan baru-baru ini diformulasi ulang dalam campuran *castor oil* dan *propylene glycol laureate* sehingga memungkinkan obat dipertahankan pada suhu kamar tanpa terjadi degradasi.¹³⁴ Kekurangan utamanya adalah bioavailabilitas yang buruk, yang sangat bergantung pada kandungan lemak makanan.¹³⁴ Baru-baru ini, *US Food and Drug Administration* (FDA) menyetujui formulasi baru kapsul testosterone undecanoat oral yang menggabungkan kapsul gel lunak berisi cairan yang memiliki beberapa dosis (158 mg, 198 mg, 237 mg, 316 mg dan 396 mg), yang meningkatkan ketersediaan oral.¹³⁴ Sebuah studi label terbuka dengan durasi sekitar 24 bulan (NCT02722278), termasuk 161 pria hipogonad, menunjukkan bahwa formulasi kapsul TU menghasilkan peningkatan yang signifikan dari semua domain fungsi seksual di semua titik waktu bila dibandingkan dengan baseline bersama dengan profil keamanan yang sangat baik.¹³⁵

Mesterolone adalah turunan 5 α -DHT yang tersedia untuk pemberian oral. Sama seperti DHT, mesterolone tidak dapat diubah menjadi estrogen dan hanya dapat digunakan untuk jangka waktu terbatas dan indikasi tertentu, seperti adanya ginekomastia yang disertai nyeri. Namun, kurangnya spektrum penuh bioaktivitas testosteron sangat membatasi penggunaan jangka panjangnya.¹³³

1.6.3.2.2 Sediaan Parenteral

Testosteron injeksi dapat diklasifikasikan menurut waktu paruhnya (Tabel 12). Testosteron propionat adalah formulasi ester jangka pendek yang membutuhkan dosis fraksinasi ganda (biasanya 50 mg, setiap 2-3 hari); hal

tersebut menjadi kekurangan utama untuk penggunaannya.¹³³ *Cypionate* dan *enanthate-T ester* adalah sediaan jangka pendek, membutuhkan pemberian setiap 2-4 minggu. Untuk sediaan yang mengandung *testosterone esters* campuran (TU, *isocaproate*, *phenyl propionate*, *propionate* - Sustanon®) memiliki keuntungan berupa dari pelepasan testosteron yang lebih perlahan ke dalam sirkulasi juga tersedia di beberapa negara. Penggunaan sediaan yang ini dikaitkan dengan fluktuasi konsentrasi testosteron dan berpotensi mengakibatkan efek samping, seperti polisitemia.^{133,136} Sediaan injeksi TU yang lebih tahan lama tersedia secara luas¹³³, dengan profil keamanan/manfaat yang baik memungkinkan pemeliharaan kadar testosteron normal yang stabil dengan dosis 1.000 mg pada awalnya setiap 12 minggu, setelah 6 minggu menggunakan *loading dose*, tetapi dapat disesuaikan dengan frekuensi 10-14 minggu tergantung pada kadar testosteron pra-injeksi (*trough level*) setelah 3-5 injeksi untuk mempertahankan level dalam kisaran terapeutik (biasanya > 12 dan <18 nmol/L).^{133,138}

1.6.3.2.3 Sediaan Testosteron Transdermal

Di antara formulasi transdermal yang tersedia, gel testosteron merupakan sediaan yang paling sering digunakan. Gel dengan cepat diserap oleh stratum korneum, menciptakan *reservoir* di dalam jaringan subkutan dari mana testosteron terus dikirim selama 24 jam, setelah satu aplikasi harian. Formulasi ini telah terbukti menormalkan kadar testosteron serum dengan profil keamanan yang sangat baik.¹³³

Penggunaan *specific devices* dan *skin enhancer* telah menghasilkan penetrasi obat yang lebih baik ke kulit, sehingga mengurangi potensi efek samping. Efek samping lokal terbatas pada kulit, namun berpotensi terjadi penyerapan testosteron jika kontak dekat dengan permukaan kulit. Risiko dapat dikurangi dengan mengenakan pakaian atau dengan mengoleskan gel pada permukaan kulit yang biasanya tidak disentuh (misalnya permukaan paha bagian dalam).¹³³ Untuk mengurangi jumlah total gel yang digunakan dan jumlah sisa yang tersisa pada kulit, sediaan gel testosteron baru telah diperkenalkan dengan konsentrasi testosteron 1,62-2%.¹³³ Sediaan testosteron transdermal lainnya termasuk larutan testosteron topikal berbasis alkohol (2%), yang harus dioleskan ke ketiak sekali sehari, menggunakan aplikator dosis terukur.¹³³ Sediaan testosteron ini tidak tersedia di Eropa. Tingkat testosteron harus dipantau untuk mengoptimalkan dosis testosteron.

Pengambilan darah paling baik diambil 2-4 jam setelah aplikasi gel untuk menggunakan kadar puncak testosteron yang diserap sebagai referensi untuk tingkat terapeutik yang memadai. Tingkat testosteron setelah aplikasi dapat bervariasi dan pengukuran berulang dapat diindikasikan terutama karena kadang-kadang, secara tidak sengaja, kulit di atas tempat tusukan vena dapat terkontaminasi oleh gel, yang menyebabkan hasil peningkatan palsu.

Di beberapa negara Eropa, DHT tersedia sebagai gel 2,5% hidroalkohol. Sediaan ini cepat diserap, mencapai keadaan stabil dalam 2-3 hari.¹³³ Mirip dengan data yang dilaporkan untuk mesterolone, DHT tidak diaromatisasikan tetapi dapat berguna untuk mengobati kondisi tertentu, seperti ginekomastia dan mikropenis.¹³³

1.6.3.2.4 Sediaan Testosterone Transmukosa

1.6.3.2.4.1 Sediaan Testosterone Transbukal

Sediaan bukal testosteron masih tersedia di beberapa negara. Sediaan ini terdiri dari *sustained-release mucoadhesive buccal-testosterone-tablet* yang membutuhkan aplikasi dua kali sehari ke gusi bagian atas. Tablet tidak larut sepenuhnya di mulut dan harus dikeluarkan setelah 12 jam. Sediaan ini telah terbukti mengembalikan kadar testosteron dalam kisaran fisiologis dengan masalah lokal minimal atau sementara, termasuk edema gusi, melepuh dan gingivitis.¹³³

1.6.3.2.4.2 Sediaan Testosteron Transnasal

Sediaan gel intranasal tersedia di beberapa negara, termasuk Amerika Serikat dan Canada. Sediaan membutuhkan pemberian dua atau tiga kali sehari menggunakan pompa dosis terukur tertentu. Aplikasinya cepat, non invasif, nyaman, dan menghindari pemindahan sekunder yang diamati dengan produk topikal lainnya.¹³³

1.6.3.2.5 Implan Subdermal

Implan testosteron, tersedia di Amerika Serikat, Inggris dan Australia, merupakan sediaan testosteron dengan waktu paruh terpanjang sekitar 4-7 bulan. Meski demikian, prosedurnya invasif dan mungkin tidak menarik bagi pasien.¹³³

1.6.3.2.6 Anti-Estrogen

Anti-estrogen, termasuk *selective oestrogen receptor (ER) modulators* (SERM) dan inhibitor aromatase (AI) telah diajukan sebagai pengobatan *off-label* untuk mengembalikan kadar testosteron dan kesuburan pada pria dengan hipogonadisme sekunder fungsional atau infertilitas idiopatik. Obat-obatan ini bekerja dengan mencegah *down-regulation* aksis HPG oleh estrogen dan, sehingga sangat berguna pada pria dengan obesitas dan gangguan metabolisme.¹³¹ Terdapat hipotesis bahwa kelebihan jaringan adiposa menyebabkan peningkatan aktivitas aromatase dan kadar estrogen yang mengakibatkan penurunan HPG.¹²⁹ Oleh sebab itu aksis HPG harus intak untuk obat-obatan ini dapat bekerja. Sebaiknya, obat-obatan ini tidak dapat digunakan untuk hipogonadisme primer atau hipogonadisme sekunder karena kerusakan organik dari aksis HPG. Kedua jenis SERM, yang mengikat ER dengan efek agonis atau antagonis tergantung pada jaringan target, dan AI, yang mencegah androgen diubah menjadi estrogen oleh aromatase, telah digunakan dalam praktik klinis.¹³³ Bukti yang dipublikasikan sejauh ini buruk; semua produk ini adalah pengobatan *off-label* dan SERM, karena efek agonisnya pada pembuluh vena, dapat mempengaruhi meningkatkan risiko tromboemboli vena.¹³³ Dalam konteks ini, pasien harus diperingatkan tentang potensi peningkatan risiko tromboemboli vena, meskipun data masih kurang. Penggunaan jangka panjang dari agen ini dapat menyebabkan berkurangnya kepadatan tulang dan berkembangnya osteoporosis, yang berpotensi meningkatkan risiko patah tulang.

1.6.3.2.7 Gonadotropin

Mempertimbangkan keterbatasan yang disebutkan di atas mengenai penggunaan anti-estrogen, terapi gonadotropin harus dipertimbangkan sebagai standar pada pria dengan hipogonadisme sekunder yang menginginkan paternitas.¹³³ Pengobatan didasarkan pada penggunaan human chorionic gonadotropin (hCG), dimurnikan dari urine wanita hamil. Formulasi hCG (rhCG) dan LH (rLH) rekombinan yang paling mahal tidak serta merta memberikan keuntungan klinis.¹³³ Menurut meta-analisis dari bukti yang tersedia, hCG harus diberikan dengan FSH karena terapi kombinasi memberikan hasil yang lebih baik. Serupa dengan hCG rekombinan, FSH rekombinan (rFSH) tampaknya tidak memberikan keuntungan apapun dibandingkan dengan sediaan yang berasal dari urine.¹³⁷

Tabel 12. Sediaan terapi yang tersedia untuk tata laksana hipogonadisme

Sediaan	Struktur kimia	T1/2	Dosis standard	Keuntungan	Kekurangan
Gonadotropin					
Human chorionic gonadotropin (HCG)**					
Ekstraktif	HCG dimurnikan dari urine wanita hamil	NA	1.000-2.000 IU 3 kali per minggu	Murah	Ulangan setiap minggu
Rekombinan	Human rhCG	NA	Tidak ada data	NA	
Luteotropic hormone (LH)**					
Rekombinan	Human rLH	NA	Tidak ada data	NA	Ulangan setiap minggu
Follicle-stimulating hormone (FSH)**					
Ekstraktif	FSH yang dimurnikan dari urine wanita hamil	NA	75-150 IU, 3 kali per minggu	Murah	Ulangan setiap minggu
Rekombinan	Human rFSH	NA	75-150 IU		Ulangan setiap minggu
Sediaan Testosteron					
Oral					
Testosteron undecanoate**	17- α -hydroxylester	4 jam	120-240 mg, 2-3 kali sehari	<ul style="list-style-type: none"> - Per oral - Dosis dapat disesuaikan - Keterlibatan hepar rendah 	<ul style="list-style-type: none"> - Absorpsi bergantung kadar lemak yang dikonsumsi Bersama - Harus dikonsumsi Bersama makanan
Mesterolone	1 α -methyl-4, 5 α -dihydrotestosterone	12 jam	50-100 mg, 2-3 kali sehari	<ul style="list-style-type: none"> - Per oral - Dosis dapat disesuaikan - Berguna untuk ginekomastia 	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak teraromatisasi
Parenteral					
Testosteron enanthate**	17- α -hydroxylester	4-5 hari	250 mg, setiap 2-3 minggu	<ul style="list-style-type: none"> - Murah - Jangka pendek (mudah <i>withdrawal</i> jika terjadi efek samping) 	<ul style="list-style-type: none"> - Kadar fluktuatif - Perlu injeksi berulang - Risiko polisitemia

Testosteron cypionate**	17- α -hydroxylester	8 hari	200 mg, setiap 2-3 minggu	<ul style="list-style-type: none"> - Murah - Jangka pendek (mudah <i>withdrawal</i> jika terjadi efek samping) 	<ul style="list-style-type: none"> - Kadar fluktuatif - Perlu injeksi berulang - Risiko polisitemia
Testosteron propionat	17- α -hydroxylester	20 jam	100 mg, setiap 2 jam	<ul style="list-style-type: none"> - Murah - Jangka pendek (mudah <i>withdrawal</i> jika terjadi efek samping) 	<ul style="list-style-type: none"> - Kadar fluktuatif - Perlu injeksi berulang - Risiko polisitemia
Campuran Testosteron Pripionat (30 mg) Phenylpropionate (60 mg) isocaproate (60 mg) Decanoat (100 mg)**	4-androsten-3-one17 beta-hydroxyandrost-4-en-3-one	4-5 hari	250 mg tiap 3 minggu	<ul style="list-style-type: none"> - Murah - Jangka pendek (mudah <i>withdrawal</i> jika terjadi efek samping) 	<ul style="list-style-type: none"> - Kadar fluktuatif - Perlu injeksi berulang - Risiko polisitemia
Testosteron undecanoate** dalam castor oil	17- α -hydroxylester	34 hari	1000 mg tiap 10-14 minggu *750 mg per 10 minggu	<ul style="list-style-type: none"> - Kadar stabil - Jangka Panjang 	<ul style="list-style-type: none"> - Nyeri - Tidak dapat dilakukan <i>withdrawal</i> dengan cepat bila ada efek samping
Implan**	<i>Native testosterone</i>	--		<ul style="list-style-type: none"> - Kadar konstan - Jangka Panjang 	<ul style="list-style-type: none"> - Invasif - Risiko infeksi dan ekstruksi implan
Transdermal					
Testosterone patches**	<i>Native testosterone</i>	10 jam	50-100 mg/hari	Kadar testosteron stabil	<ul style="list-style-type: none"> - Iritasi kulit - Penggunaan harian
Gel testosteron 1-2%**	<i>Native testosterone</i>	6 jam	50-100 mg/hari	Kadar testosteron stabil	<ul style="list-style-type: none"> - Transfer saat kontak erat - Penggunaan harian

Solusio testosteron 2% (bawah lengan)	<i>Native testosterone</i>	NA	60-120 mg/hari	Kadar testosteron stabil	<ul style="list-style-type: none"> - Transfer saat kontak erat - Penggunaan harian
Gel DHT 2.5%	<i>Native DHT</i>	NA	34-70 mg/hari	Kadar testosteron stabil Berguna untuk ginekomastia	<ul style="list-style-type: none"> - Transfer saat kontak erat - Penggunaan harian - Tidak teraromatisasi
Transmukosa					
Sistem buccal testosteron**	<i>Native testosterone</i>	12 jam	60 mg, 3 kali sehari	Kadar testosteron stabil	<ul style="list-style-type: none"> - Iritasi oral - Penggunaan dosis harian multipel - Rasa kurang nyaman
Testosteron nasal**	<i>Native testosterone</i>	6 jam	33 mg, 3 kali sehari	Kadar testosterone stabil	<ul style="list-style-type: none"> - Iritasi nasal - Penggunaan dosis harian multipel

** : Mempunyai izin edar di Indonesia

Tabel 13. Ringkasan bukti terapi LOH

Ringkasan Bukti	Tingkat Bukti
Penurunan berat badan melalui diet rendah kalori dan mengatur aktivitas fisik dapat sedikit memperbaiki kadar testosteron.	1a
Gel testosterone dan injeksi TU jangka panjang merupakan sediaan testosteron dengan profil keamanan terbaik.	1a
Terapi gonadotropin dapat digunakan untuk memperbaiki fertilitas pada pria dengan hipogonadisme sekunder.	1a

Tabel 14. Rekomendasi terapi LOH

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Terapi penyebab organik hipogonadisme, bila ada indikasi, (misalnya, massa hipofisis, hiperprolaktinemia, dll).	Kuat
Perbaiki gaya hidup dan kurangi berat badan (misalnya obesitas); jika memungkinkan hentikan obat-obatan bersamaan yang dapat mengganggu produksi testosteron; tata laksana penyakit komorbiditas sebelum memulai terapi testosteron.	Lemah
Memberikan informasi pasien tentang manfaat dan efek samping dari setiap pilihan pengobatan. Pilih sediaan testosteron berdasarkan keputusan bersama, hanya dengan pasien yang mendapat informasi lengkap.	Kuat
Tujuan terapi testosteron adalah mengembalikan konsentrasi testosteron serum dalam jangkauan terapeutik untuk pria muda.	Lemah
Gel testosteron lebih terpilih dibanding pemberian sediaan jangka panjang saat memulai pengobatan awal, sehingga terapi dapat disesuaikan atau dihentikan jika terjadi efek samping terkait pengobatan.	Lemah

1.7 Keamanan dan *Follow-up* dalam Manajemen Hipogonadisme

1.7.1 Hipogonadisme dan Masalah Kesuburan

Tujuan penatalaksanaan farmakologi hipogonadisme adalah untuk meningkatkan kadar testosteron. Pilihan pertama adalah memberikan testosteron eksogen. Namun, pemberian testosteron eksogen memiliki menghambat sekresi gonadotropin oleh kelenjar hipofisis, mengakibatkan gangguan spermatogenesis dan pematangan sel sperma.¹³⁸ Oleh karena itu, terapi testosteron dikontraindikasikan pada pria dengan hipogonadisme yang mencari terapi untuk fertilitas.¹⁰⁰ Pada kasus hipogonadisme sekunder, terapi gonadotropin dapat mempertahankan kadar testosteron normal dan mengembalikan produksi sperma.¹

1.7.2 Kanker Payudara pada Pria

Studi *in vitro* dan *in vivo* telah dengan jelas mendokumentasikan bahwa pertumbuhan kanker payudara secara signifikan dipengaruhi oleh testosteron

dan/atau oleh konversinya menjadi E2 melalui mekanisme dan jalur yang berbeda.¹³⁹ Dengan demikian, penggunaan SERM masih merupakan pilihan terapi yang penting dalam pengelolaan kanker ini.¹³⁹

Tidak ada informasi yang tersedia tentang peran terapi testosteron pada pasien yang berhasil diobati untuk kanker payudara pria; oleh karena itu, kanker payudara pria yang dirawat dan aktif harus diakui sebagai kontraindikasi mutlak untuk terapi testosteron.

1.7.3 Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)

Berdasarkan hipotesis bahwa pertumbuhan prostat tergantung pada androgen, terapi testosteron telah menimbulkan beberapa kekhawatiran mengenai kemungkinan LUTS yang memburuk pada pasien yang terkena hiperplasia prostat jinak (BPH) terkait dengan pembesaran prostat.^{100,141} Namun, data pra-klinik dan klinis menunjukkan bahwa kadar androgen yang rendah daripada yang tinggi dapat menurunkan kapasitas kandung kemih, mengubah histologi jaringan dan menurunkan rasio otot polos terhadap jaringan ikat, sehingga merusak dinamika urine.^{100,141}

Percobaan terhadap 60 pasien yang menjalani terapi testosteron selama enam bulan menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam volume urine residual dan volume prostat setelah berkemih, sementara gejala penyimpanan yang diukur dengan IPSS meningkat secara signifikan, meskipun terjadi peningkatan level antigen spesifik prostat (PSA).¹⁴¹ Volume prostat pra-perawatan yang lebih besar merupakan faktor prediksi peningkatan LUTS. Demikian pula, uji klinis acak yang mencakup 120 pria dengan hipogonadisme (total testosteron <12 nmol/L) dengan sindrom metabolik daftar tunggu untuk operasi BPH, menunjukkan bahwa terapi testosteron tidak menghasilkan perbedaan dalam keparahan LUTS dibandingkan dengan plasebo. Sebaliknya, peningkatan penanda peradangan USG dalam ekspresi beberapa gen pro-inflamasi ditemukan pada grup yang mendapat pengobatan aktif.¹⁴² Sebuah studi jangka panjang terhadap 428 pria yang menjalani terapi testosteron selama 8 tahun menunjukkan perbaikan signifikan pada IPSS, tidak ada perubahan laju aliran maks (Qmax) dan volume urine residu, tetapi juga peningkatan volume prostat yang signifikan.¹⁴³ Data serupa dari *Registry of Hypogonadism in Men (RHYME)*, yang mencakup 999 pasien dengan *follow-up* selama 3 tahun, tidak mendokumentasikan perbedaan signifikan dalam kadar PSA atau IPSS total pada pria yang menjalani terapi testosteron, dibandingkan

dengan pasien yang tidak diobati.¹⁴⁴ Hasil serupa dilaporkan dalam registri Italia (SIAMO-NOI), mengumpulkan data dari 432 laki-laki hipogonadal dari 15 pusat.¹⁴⁵ Meta-analisis belum menemukan perubahan signifikan pada LUTS antara pasien yang diobati dengan testosteron atau plasebo.¹⁴⁶⁻¹⁵² Menurut literatur terbaru, tidak ada alasan untuk mencegah terapi testosteron pada pasien hipogonad dengan BPH/LUTS dan ada bukti manfaat terbatas dari pemberian androgen. Satu-satunya kekhawatiran terkait dengan pasien dengan LUTS berat (IPSS > 19), karena mereka biasanya dieksklusi dari uji klinis acak terkontrol, sehingga membatasi data keamanan jangka panjang terapi testosteron dalam pengaturan khusus ini.⁹⁶

1.7.4 Kanker Prostat

Sejumlah besar penelitian observasional telah gagal untuk menunjukkan adanya hubungan antara sirkulasi kadar testosteron yang lebih tinggi dan kanker prostat.¹⁵³ Sebaliknya, penelitian yang menyelidiki hubungan antara kadar testosteron yang rendah dan risiko Kanker prostat telah menemukan bahwa pria dengan kadar fT yang sangat rendah memiliki risiko yang lebih rendah untuk mengembangkan Kanker prostat tingkat rendah hingga menengah, tetapi memiliki peluang peningkatan yang tidak signifikan. mengembangkan kanker prostat tingkat tinggi??.¹⁵³ Pola aneh ini juga dilaporkan dalam uji coba seperti *Health Professionals Follow-up Study*, *Prostate Cancer Prevention Trial*, dengan berbagai tingkat signifikansi.¹⁵⁴

Meta-analisis terbaru, termasuk 27 uji klinis acak terkontrol, tidak menemukan bukti peningkatan kadar PSA setelah terapi testosteron selama satu tahun. Saat mempertimbangkan 11 penelitian yang melaporkan terjadinya Kanker prostat, meta-analisis tidak menemukan bukti peningkatan risiko kanker prostat. Namun, *follow-up* 1 tahun mungkin dianggap terlalu singkat untuk menarik kesimpulan tegas tentang risiko pengembangan kanker prostat. Selain itu, analisis dibatasi untuk studi dengan > 1 tahun *follow-up*, tetapi tidak ditemukan perubahan signifikan pada kadar PSA atau peningkatan risiko kanker prostat.¹⁴⁷ Setelah median *follow-up* selama 5 tahun dalam tiga studi registri independen dengan >1.000 pasien yang menjalani terapi testosteron, kejadian kanker prostat selalu berada di bawah angka kejadian yang dilaporkan pada populasi umum.¹⁵⁵ Hasil serupa dilaporkan oleh studi observasi besar yang lebih baru termasuk 10.311 pria yang diobati dengan terapi testosteron dan 28.029 kontrol dengan rata-rata *follow-up* 5,3 tahun.¹⁵⁶ Studi yang sama,

juga menunjukkan bahwa risiko kanker prostat menurun untuk pria dengan paparan dosis kumulatif terapi testosteron tertile tertinggi dibandingkan dengan kontrol.¹⁵⁶

Sehubungan dengan penyintas kanker prostat, keamanan dalam hal risiko kekambuhan dan perkembangan belum ditetapkan. Data terbatas tersedia dalam literatur, dengan sebagian besar rangkaian kasus tidak menyediakan data yang cukup untuk menarik kesimpulan definitif (misalnya, *follow-up* yang tidak memadai, sampel kecil, kurangnya kelompok kontrol, heterogenitas dalam populasi penelitian dan rejimen pengobatan, dll.).¹⁵⁷ Baru-baru ini, sebuah meta-analisis yang berasal dari 13 studi termasuk 608 pasien, 109 di antaranya memiliki riwayat kanker prostat risiko tinggi, dengan *follow-up* 1-189,3 bulan¹⁵⁸, menyarankan bahwa terapi testosteron tidak meningkatkan risiko kekambuhan biokimia, tetapi bukti yang tersedia buruk, membatasi interpretasi data.¹⁵⁸ Pertimbangan serupa dapat diturunkan dari meta-analisis lain yang lebih besar dari 21 studi.¹⁵⁹ Penting untuk diketahui bahwa sebagian besar studi yang dianalisis mencakup pasien berisiko rendah dengan skor Gleason <8.¹⁵⁸ Menariknya, Valderrábano dkk., baru-baru ini menggambarkan desain uji klinis acak terkontrol pertama yang menilai rasio keamanan/manfaat terapi testosteron pada pria dengan hipogonadisme yang berhasil diobati dengan prostatektomi untuk kanker prostat non-agresif.¹⁶⁰ Studi ini masih berlangsung dan subjek yang memenuhi kriteria, diberikan intervensi secara acak berupa testosteron cypionate (100 mg/minggu) atau plasebo selama 12 minggu, diikuti 12 minggu lagi.

Sebagai kesimpulan, literatur terbaru tidak mendukung peningkatan risiko kanker prostat pada pria dengan hipogonadisme yang menjalani terapi testosteron. Meskipun wajib untuk menghindari pemberian testosteron pada pria dengan Kanker prostat lanjut. Studi prospektif jangka panjang tidak cukup membuktikan mengenai keamanan pemberian androgen pada penderita kanker prostat.¹⁵⁹

Secara khusus, pasien harus diberi konseling sepenuhnya bahwa efek jangka panjang dari terapi testosteron dalam pengaturan ini masih belum diketahui dan memerlukan penyelidikan lebih lanjut. Jika kanker prostat bersifat *occult* dan tidak terdeteksi sebelum memulai terapi testosteron, pengobatan dapat menunjukkan adanya kanker yang terdeteksi oleh peningkatan awal PSA selama 6-9 bulan terapi. Karena kurangnya data berbasis bukti yang kuat tentang keamanan, kemungkinan penggunaan terapi

testosteron pada pria dengan hipogonadisme simtomatik yang sebelumnya dirawat untuk kanker prostat harus didiskusikan sepenuhnya dengan pasien dan terbatas pada individu berisiko rendah.

1.7.5 Penyakit Kardiovaskular

Bukti menunjukkan bahwa pria dengan hipogonadisme memiliki peningkatan risiko penyakit kardiovaskular.^{76,161} Apakah LOH merupakan penyebab atau akibat dari aterosklerosis belum ditentukan dengan jelas. LOH dikaitkan dengan faktor risiko kardiovaskular, termasuk obesitas sentral, resistensi insulin dan hiperglikemia, dislipidemia (peningkatan kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida, dan kolesterol HDL rendah), kecenderungan pro-trombotik, dan keadaan inflamasi kronis.¹⁶¹ Aterosklerosis adalah penyakit radang kronis, yang melepaskan sitokin pro-inflamasi ke dalam sirkulasi, yang diketahui menekan pelepasan testosteron dari sumbu HPG. Bukti dari uji klinis acak terkontrol terapi testosteron pada pria dengan sindrom metabolik dan/atau DMT2 menunjukkan beberapa manfaat dalam risiko kardiovaskular, termasuk penurunan adipositas sentral, resistensi insulin, kolesterol total dan kolesterol LDL dan penekanan sirkulasi sitokin.^{10, 20-22, 27,161} Namun, karena penelitian ini bersifat *equivocal*, terapi testosteron tidak dapat direkomendasikan untuk indikasi di luar gejala spesifik.

Data yang dipublikasikan menunjukkan bahwa LOH dikaitkan dengan peningkatan semua penyebab dan mortalitas terkait penyakit kardiovaskular.^{8,162-165} Studi-studi ini didukung oleh meta-analisis yang menyimpulkan bahwa hipogonadisme merupakan faktor risiko morbiditas kardiovaskular dan mortalitas.^{151,166} Terlebih, pria dengan testosteron rendah jika dibandingkan dengan pria eugonadal dengan penyakit koroner yang terbukti secara angiografi memiliki risiko kematian dini dua kali lipat.¹⁶¹

Studi populasi longitudinal telah melaporkan bahwa pria dengan testosteron di kuartil atas dari kisaran normal memiliki jumlah kejadian kardiovaskular yang lebih sedikit dibandingkan dengan pria dengan testosteron di tiga kuartil yang lebih rendah.¹⁶² *Androgen deprivation therapy* untuk kanker prostat dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan kematian mendadak.¹⁶⁹

Sebaliknya, dua studi epidemiologi jangka panjang telah melaporkan penurunan kejadian kardiovaskular pada pria dengan kadar testosteron serum normal yang tinggi.^{168,169} Disfungsi ereksi secara independen terkait dengan

penyakit kardiovaskular dan mungkin merupakan presentasi klinis pertama pada pria dengan aterosklerosis.

Pengetahuan bahwa laki-laki dengan hipogonadisme dan/atau ED mungkin memiliki penyakit kardiovaskular yang mendasari harus mendorong penilaian individu terhadap profil risiko kardiovaskular mereka. Faktor risiko individu (misalnya, gaya hidup, diet, olahraga, merokok, hipertensi, diabetes, dan dislipidemia) harus dinilai dan diobati pada pria dengan penyakit kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya dan pada pasien yang menerima ADT (*androgen deprivation therapy*). Pengurangan risiko kardiovaskular dapat dikelola oleh dokter layanan primer, tetapi pasien harus di konseling dengan tepat oleh dokter yang aktif dalam meresepkan terapi testosteron.¹⁰² Jika sesuai, mereka dapat dirujuk ke ahli jantung untuk stratifikasi risiko dan pengobatan komorbiditas.

Tidak ada uji klinis acak terkontrol yang memberikan jawaban yang jelas tentang apakah terapi testosteron memengaruhi hasil kardiovaskular. TTRial (n=790) pada pria yang lebih tua¹⁷⁰, TIMES2 (n=220)²¹ dan, studi BLAST pada pria dengan sindrom metabolik dan DMT2 dan studi *pra-frail* dan *frail study* pada pria lanjut usia - semuanya durasi 1 tahun dan studi 2 tahun T4DM - tidak mengungkapkan adanya peningkatan *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE).^{21,24,25,170,171} Dalam konteks ini, MACE didefinisikan sebagai gabungan kematian akibat kardiovaskular, infark miokard akut non-fatal, sindrom koroner akut, stroke, dan gagal jantung. Uji klinis acak terkontrol antara 3 dan 12 bulan pada pria dengan penyakit jantung yang diketahui diobati dengan testosteron belum menemukan peningkatan MACE, tetapi telah melaporkan peningkatan iskemia jantung, angina, dan kapasitas latihan fungsional.¹⁷²⁻¹⁷⁴

Sebuah studi kohort besar (n = 20.485? pria) menemukan bahwa gel transdermal atau testosteron intramuskular dikaitkan dengan peningkatan risiko hasil kardiovaskular gabungan pada pria dengan atau tanpa penyakit kardiovaskular yang lazim (rata-rata *follow-up* 4,3 tahun).¹⁷⁵ *European Medicines Agency (EMA)* telah menyatakan bahwa '*The Co-ordination Group for Mutual recognition and Decentralization Procedures-Human*', sebuah badan pengatur yang mewakili Negara-negara Uni Eropa, telah menyetujui melalui konsensus bahwa tidak ada bukti yang konsisten mengenai peningkatan risiko. masalah jantung dengan testosteron pada pria yang kekurangan hormon (suatu kondisi yang dikenal sebagai hipogonadisme). Namun, informasi produk harus diperbarui sesuai dengan bukti keamanan terbaru yang tersedia, dan

dengan peringatan bahwa kekurangan testosteron harus dikonfirmasi dengan tanda dan gejala serta tes laboratorium sebelum merawat pria dengan obat ini.¹⁷⁶

Secara keseluruhan, seperti untuk MACE, data yang tersedia saat ini dari studi intervensi menunjukkan bahwa tidak ada peningkatan risiko hingga 3 tahun terapi testosteron.¹⁷⁷⁻¹⁸¹ Tingkat bukti yang diterbitkan saat ini telah melaporkan bahwa terapi testosteron pada pria dengan hipogonadisme yang didiagnosis memiliki tindakan netral atau menguntungkan pada MACE pada pasien dengan kadar testosteron yang dinormalisasi. Temuan ini dapat dianggap cukup andal untuk terapi testosteron selama 3 tahun, setelah itu tidak ada penelitian yang dapat mengecualikan kejadian kardiovaskular lebih lanjut atau jangka panjang.¹⁸²⁻¹⁸³ Untuk memperjelas masalah kardiovaskular terkait testosteron dengan lebih baik, uji klinis acak terkontrol jangka panjang (sekitar 60 bulan) yang didukung farmasi sedang berlangsung. Studi terakhir adalah uji klinis acak terkontrol plasebo pertama yang dirancang khusus untuk menyelidiki risiko kardiovaskular terapi testosteron ([clinicaltrials.gov: NCT03518034](https://clinicaltrials.gov/NCT03518034)).

1.7.5.1 Gagal Jantung

Pengobatan testosteron dikontraindikasikan pada pria dengan gagal jantung kronis berat karena retensi cairan dapat menyebabkan eksaserbasi kondisi. Beberapa penelitian termasuk satu dari durasi 12 bulan telah menunjukkan bahwa pria dengan gagal jantung kronis sedang dapat memperoleh manfaat dari testosteron dosis rendah, yang mencapai kadar testosteron kisaran pertengahan normal.^{169,184,185} Jika keputusan dibuat untuk mengobati hipogonadisme pada pria dengan gagal jantung kronis, penting bagi pasien untuk ditindaklanjuti secara hati-hati dengan penilaian klinis dan pengukuran testosteron dan hematokrit secara teratur. Pengamatan yang menarik adalah bahwa hipogonadisme yang tidak diobati meningkatkan angka masuk kembali dan angka kematian pada pria dengan gagal jantung.¹⁸⁶ Mirip dengan apa yang dilaporkan untuk hasil lain, uji klinis acak terkontrol spesifik yang menilai kemungkinan manfaat terapi testosteron pada pasien dengan gagal jantung, telah dirancang dan saat ini sedang berlangsung.¹⁸⁷

1.7.6 Eritrositosis

Peningkatan hematokrit adalah efek samping yang paling umum dari terapi testosteron. Stimulasi eritropoiesis adalah tindakan biologis normal yang

meningkatkan pengiriman oksigen ke jaringan yang sensitif terhadap testosteron (misalnya otot lurik, otot polos, dan jantung). Setiap peningkatan di atas kisaran normal untuk hematokrit biasanya menjadi jelas antara 3 dan 12 bulan setelah inisiasi terapi testosteron. Namun, polisitemia juga dapat terjadi setelah peningkatan dosis testosteron berikutnya, beralih dari pemberian topikal ke parenteral. dan penyakit komorbiditas yang memberat, dapat dikaitkan dengan peningkatan hematokrit (misalnya, penyakit pernapasan atau hematologis).

Tidak ada bukti bahwa peningkatan hematokrit hingga 54% menyebabkan efek samping. Jika hematokrit melebihi 54% terdapat testosteron independen, tetapi peningkatan terkait yang lemah pada kejadian kardiovaskular dan kematian.^{98,188-190} Hubungan apapun menjadi kompleks karena penelitian ini didasarkan pada pasien dengan penyebab polisitemia sekunder apapun, termasuk merokok dan penyakit pernapasan. Belum ada penelitian khusus pada pria dengan hanya eritrositosis yang diinduksi testosteron.

Tiga penelitian besar belum menunjukkan bukti bahwa terapi testosteron dikaitkan dengan peningkatan risiko tromboemboli vena.^{191,192} Namun, satu studi menunjukkan bahwa peningkatan risiko memuncak pada 6 bulan setelah dimulainya terapi testosteron, kemudian menurun selama periode berikutnya.¹⁹³ Tidak ada penelitian yang melaporkan apakah ada pemantauan kadar hematokrit, testosteron dan/atau E2. Kadar testosteron atau E2 endogen yang tinggi tidak terkait dengan risiko tromboemboli vena yang lebih besar.¹⁹⁴ Dalam satu penelitian tromboemboli vena dilaporkan pada 42 kasus dan 40 di antaranya memiliki diagnosis trombofilia yang mendasarinya (termasuk defisiensi faktor V Leiden, mutasi protrombin, dan homosisteinuria).¹⁹⁵ Dalam uji klinis acak terkontrol, terapi testosteron pada pria dengan angina stabil kronis tidak ada efek samping pada koagulasi, dengan penilaian aktivator plasminogen jaringan atau aktivitas enzim penghambat aktivator plasminogen-1 atau tingkat fibrinogen.¹⁹⁶

Sebuah meta-analisis terhadap uji klinis acak terkontrol untuk terapi testosteron melaporkan bahwa tromboemboli vena sering dikaitkan dengan kelainan trombofilia-hipofibrinolisis yang tidak terdiagnosis.⁹⁷ Namun, meta-analisis juga menemukan bahwa terapi testosteron tidak terkait dengan peningkatan risiko tromboemboli vena.¹⁹⁷ Dengan terapi testosteron, peningkatan hematokrit lebih mungkin terjadi jika tingkat awal menuju batas atas normal sebelum inisiasi. Risiko tambahan untuk peningkatan hematokrit

pada terapi testosteron termasuk merokok atau kondisi pernapasan pada awal. Hematokrit yang lebih tinggi lebih umum dengan formulasi parenteral daripada topikal.

Dengan demikian, studi retrospektif yang besar, membandingkan efek *testosteron undecanoate* jangka panjang dan gel testosteron menunjukkan bahwa sediaan TU dikaitkan dengan risiko lebih tinggi dari kadar hematokrit > 50%, jika dibandingkan dengan gel testosteron.¹⁹⁸ Pada pria dengan penyakit kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya, perhatian ekstra disarankan dengan diagnosis definitif hipogonadisme sebelum memulai terapi testosteron dan pemantauan testosteron serta hematokrit selama pengobatan.

Peningkatan hematokrit tanpa adanya komorbiditas atau penyakit kardiovaskular akut atau tromboemboli vena dapat dikelola dengan pengurangan dosis testosteron, perubahan formulasi atau jika peningkatan hematokrit sangat tinggi dengan venaseksi (500 mL), bahkan diulang jika perlu, dengan biasanya tidak perlu menghentikan terapi testosteron.

1.7.7 Obstructive Sleep Apnea

Tidak ada bukti bahwa terapi testosteron dapat menyebabkan atau memperburuk OSA. Terapi kombinasi dengan *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) dan gel testosteron lebih efektif daripada CPAP saja dalam pengobatan OSA.¹⁹⁹ Dalam satu uji klinis acak terkontrol, terapi testosteron pada pria dengan sleep apnea parah melaporkan penurunan indeks saturasi oksigen dan hipoksemia nokturnal setelah 7 minggu terapi dibandingkan dengan plasebo, tetapi perubahan ini tidak terbukti setelah 18 minggu pengobatan dan tidak ada hubungan dengan kadar testosteron awal.²⁰⁰

1.7.8 Follow-up

Terapi testosteron meredakan gejala dan tanda hipogonadisme pada pria dengan cara yang bergantung pada waktu tertentu. TTrials dengan jelas menunjukkan bahwa terapi testosteron meningkatkan gejala seksual sedini 3 bulan setelah inisiasi.¹¹¹ Hasil serupa diperoleh dari meta-analisis.^{51,97} Oleh karena itu, evaluasi pertama harus direncanakan setelah 3 bulan pengobatan. Evaluasi lebih lanjut dapat dijadwalkan pada 6 bulan atau 12 bulan, menurut karakteristik pasien, serta hasil pengujian biokimia.

Pasien dengan risiko tinggi peningkatan hematokrit harus dievaluasi setiap tiga bulan selama tahun pertama terapi testosteron dan setidaknya setiap

enam bulan sesudahnya. Dengan demikian, pedoman saat ini menyarankan bahwa hematokrit harus dipertahankan di bawah 45% pada pasien dengan polisitemia vera untuk menghindari risiko tromboemboli.²⁰¹ Demikian pula, data yang diperoleh dengan menggunakan database multi-institusi termasuk kohort besar laki-laki hipogonad (total testosteron <12 nmol/L) yang menerima terapi testosteron dan kemudian melakukan (n=5.887) atau tidak (n=4.2784) mengembangkan polisitemia. (hematokrit > 52%) menunjukkan bahwa pria yang mengalami peningkatan hematokrit memiliki risiko MACE atau tromboemboli vena yang lebih tinggi sebagian besar selama tahun pertama terapi risikonya bahkan lebih tinggi ketika ambang batas hematokrit 54% dipertimbangkan sementara tidak ada risiko yang teramati ketika ambang batas 50% diterapkan.²⁰² Tabel 15 merangkum parameter klinis dan biokimia yang harus dipantau selama terapi testosteron.

Uji coba dirancang untuk mempertahankan konsentrasi testosteron serum dalam kisaran normal untuk pria muda (280-873 ng/dL atau 9,6-30 nmol/L).¹¹¹ Pendekatan ini menghasilkan rasio manfaat/risiko yang baik. Pendekatan serupa dapat dipertimbangkan selama *follow-up*. Waktu yang tepat untuk evaluasi kadar testosteron bervariasi dengan jenis sediaan yang digunakan. Testosteron terlibat dalam regulasi eritropoietin¹³⁶ dan pertumbuhan prostat⁹⁶, sehingga evaluasi PSA dan hematokrit harus dilakukan sebelum dan selama terapi testosteron. Namun, penting untuk diketahui bahwa risiko Kanker prostat pada pria berusia <40 tahun adalah rendah.

Demikian pula, risiko kematian Kanker prostat pada pria berusia > 70 tahun belum dianggap cukup tinggi untuk menjamin pemantauan pada populasi umum.²⁰³ Oleh karena itu, setiap skrining Kanker prostat melalui penentuan PSA dan colok dubur pada pria berusia <40 atau >70 tahun selama terapi testosteron harus didiskusikan dengan pasien.

Evaluasi profil gliko-metabolik setiap tahun dapat menjadi pertimbangan yang masuk akal, khususnya dalam pengelolaan hipogonadisme fungsional. Terapi testosteron mungkin bermanfaat untuk pria dengan hipogonadisme dengan risiko patah tulang rendah atau sedang¹²⁰; oleh karena itu, *bone scan dual energy X-ray absorptiometry* (DEXA) juga dapat dipertimbangkan pada awal dan 18-24 bulan setelah terapi testosteron, terutama pada pasien dengan hipogonadisme yang lebih parah.¹²⁰

Pemeriksaan colok dubur dapat mendeteksi kelainan prostat yang dapat hadir bahkan pada pria dengan nilai PSA normal. Oleh karena itu, colok dubur

wajib dilakukan pada semua pria pada awal dan direkomendasikan untuk dilakukan hanya setiap tahun selama terapi testosteron, selama tidak ada peningkatan kecepatan PSA yang signifikan.

Keputusan untuk menghentikan terapi testosteron atau melakukan biopsi prostat karena peningkatan PSA atau kelainan prostat harus didasarkan pada pedoman Kanker prostat lokal. Ada konsensus besar bahwa setiap peningkatan hematokrit > 54% selama terapi testosteron memerlukan penghentian terapi dan proses mengeluarkan darah untuk menghindari potensi efek samping termasuk tromboemboli vena dan penyakit kardiovaskular, terutama pada individu berisiko tinggi. Pada pasien dengan risiko gejala sisa klinis relevan yang lebih rendah, situasi ini dapat dikelola secara alternatif dengan mengurangi dosis testosteron dan mengganti sediaan bersama dengan venaseksi. Riwayat tromboemboli vena dalam keluarga yang positif harus dicari tahu secara hati-hati dan pasien dikonseling sehubungan dengan terapi testosteron untuk menghindari trombofilia-hipofibrinolisis.⁹⁷ Hati-hati pada pria dengan penyakit kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya atau dengan risiko penyakit kardiovaskular yang lebih tinggi.

Tabel 15. Parameter klinis dan biokimia yang dievaluasi selama terapi testosteron

Parameter	Baseline	Tahun pertama terapi			Setelah 1 tahun terapi	
		3 Bulan	6 Bulan	12 Bulan	Setiap tahun	18-24 bulan
Klinis						
Gejala	X	X	X	X	X	
Indeks massa tubuh	X			X	X	
Lingkar pinggang	X	X		X	X	
Colok dubur	X			X	X	
Tekanan darah	X	X		X	X	
Biokimia						
PSA (ng/mL)	X	X	X*	X	X	
Hematokrit (%)	X	X	X***	X	X	

Testosteron	X	X	X	X
Profil lipid dan glikemik	X		X	X
Instrumental				
DEXA	X			X

*Penyintas kanker prostat

**Populasi dengan polisitemia vera atau risiko tinggi polisitemia sekunder (OSA, obesitas morbid, perokok berat, PPOK)

Tabel 16. Ringkasan bukti faktor risiko terapi testosteron

Ringkasan Bukti	Tingkat Bukti
Terapi testosteron dikontraindikasikan pada pria dengan hipogonadisme sekunder dan menginginkan fertilitas.	1a
Terapi testosteron dikontraindikasikan pada pria dengan kanker prostat atau payudara aktif, karena biasanya kelompok pasien ini di eksklusi dari penelitian uji klinis.	1a
Terapi testosteron tidak meningkatkan risiko kanker prostat, namun penelitian prospektif jangka panjang diperlukan untuk membuktikan hal ini,	1a
Efek terapi testosteron terbatas pada pria dengan keluhan saluran kemih bawah, karena biasanya kelompok pasien ini di eksklusi dari penelitian uji klinis.	1a
Tidak ada bukti signifikan yang menunjukkan bahwa penggunaan terapi testosteron, jika digunakan sampai kadar testostosterone kembali ke kadar normal, dapat menyebabkan masalah kardiovaskular.	1a
Tidak ada bukti yang menunjukkan hubungan antara terapi testostosterone dan <i>sleep apnea</i> , baik untuk derajat ringan, sedang, atau berat dan diterapi dengan CPAP.	1b

Tabel 17. Rekomendasi faktor risiko terapi testosteron

Rekomendasi	Derajat rekomendasi
Memberikan edukasi dan konseling pada pria dengan hipogonadisme bergejala yang telah menjalani pembedahan untuk kanker prostat, tidak memiliki bukti penyakit aktif saat ini, dan mempertimbangkan terapi testosteron, mengenai manfaat dan kurangnya data keamanan yang memadai untuk <i>follow-up</i> jangka panjang.	Lemah
Batasi terapi testosteron untuk pasien kanker prostat risiko rendah (yaitu, PSA pra-operasi <10 ng/mL; Skor Gleason <7 [<i>International Society for Urological Pathology</i> derajat 1]; cT1-2a)* dan pengobatan harus dimulai setelah setidaknya <i>follow-up</i> satu tahun dengan kadar PSA <0,01 ng/mL.	Lemah
Beri tahu pasien bahwa data keamanan penggunaan terapi testosteron pada pria yang sudah diterapi karena kanker payudara tidak diketahui.	Kuat
Evaluasi faktor risiko kardiovaskular sebelum memulai terapi testosteron.	Kuat
Evaluasi pria dengan penyakit kardiovaskular yang diketahui untuk gejala kardiovaskular sebelum terapi testosteron dan dengan penilaian dan evaluasi klinis selama perawatan.	Kuat
Terapi pria dengan hipogonadisme dan penyakit kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya, tromboemboli vena atau gagal jantung kronis, yang membutuhkan terapi testosteron dengan hati-hati, dengan pemantauan klinis yang cermat dan pengukuran hematokrit secara teratur (tidak melebihi 54%) dan kadar testosteron.	Lemah
Eksklusi riwayat tromboemboli vena pada keluarga sebelum memulai terapi testosteron.	Kuat
Monitor testosteron, kadar hematokrit pada bulan ke 3, 6, dan 12, pasca terapi testosteron, dan selanjutnya tiap tahun. Hematokrit >54% membutuhkan <i>withdrawal</i> terapi testosteron dan plebotomi. Berikan ulang terapi testosteron	Kuat

dalam dosis rendah saat hematokrit sudah kembali normal dan pertimbangkan untuk mengganti ke sediaan testosterone topikal.	
Evaluasi berkala pasien dengan polisitemia vera dan yang berisiko tinggi mengalami peningkatan hematokrit setiap 3 bulan selama 1 tahun pertama penggunaan terapi testosterone, dan setidaknya setiap 6 bulan setelahnya.	Kuat
Evaluasi nilai PSA total pada penyintas kanker prostat pada 3, 6, dan 12 bulan saat tahun pertama pemberian testosterone terapi, dan setiap tahun setelahnya.	Kuat

Daftar Pustaka

1. Salonia, A., et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers*, 2019. 5: 38.
2. Nieschlag, E., et al., *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn. 2010, Heidelberg.
3. Giagulli, V.A., et al. Critical evaluation of different available guidelines for late-onset hypogonadism. *Andrology*, 2020. 8: 1628.
4. Wu, F.C., et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93: 2737.
5. Araujo, A.B., et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96: 3007.
6. Wu, F.C., et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*, 2010. 363: 123.
7. Zarotsky, V., et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology*, 2014. 2: 819.
8. Haring, R., et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J*, 2010. 31: 1494.
9. Ding, E.L., et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 2006. 295: 1288.
10. Kapoor, D., et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care*, 2007. 30: 911.
11. Bonomi, M., et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*, 2017. 40: 123.
12. Kanakis, G.A., et al. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism*, 2018. 86: 135.
13. Aksglaede, L., et al. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2013. 163c: 55.
14. Pizzocaro, A., et al. Testosterone treatment in male patients with Klinefelter

- syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, 2020. 43: 1675.
15. Bojesen, A., et al. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88: 622.
 16. Kelly, D.M., et al. Testosterone and obesity. *Obes Rev*, 2015. 16: 581.
 17. Corona, G., et al. Therapy of endocrine disease: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*, 2016. 174: R99.
 18. Saad, F., et al. Differential effects of 11 years of long-term injectable testosterone undecanoate therapy on anthropometric and metabolic parameters in hypogonadal men with normal weight, overweight and obesity in comparison with untreated controls: real-world data from a controlled registry study. *Int J Obes (Lond)*, 2020. 44: 1264.
 19. Muller, M., et al. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90: 2618.
 20. Dhindsa, S., et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89: 5462.
 21. Jones, T.H., et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*, 2011. 34: 828.
 22. Kalinchenko, S.Y., et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010. 73: 602.
 23. Groti, K., et al. The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Aging Male*, 2018. 21: 158.
 24. Hackett, G., et al. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. *J Sex Med*, 2014. 11: 840.
 25. Wittert, G., et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021. 9: 32.
 26. Yassin, A., et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism Prevents Progression From Prediabetes to Type 2 Diabetes: Eight-Year Data From a Registry Study. *Diabetes Care*, 2019. 42: 1104.
 27. Kapoor, D., et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*, 2006. 154: 899.
 28. Hackett, G., et al. Long-term testosterone therapy in type 2 diabetes is associated with reduced mortality without improvement in conventional cardiovascular risk factors. *BJU Int*, 2019. 123: 519.
 29. Muraleedharan, V., et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*, 2013. 169: 725.
 30. Hackett, G., et al. Testosterone undecanoate improves sexual function in men

- with type 2 diabetes and severe hypogonadism: results from a 30-week randomized placebo-controlled study. *BJU Int*, 2016. 118: 804.
31. Corona, G., et al. The Role of testosterone treatment in patients with metabolic disorders. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021. 14: 1091.
 32. Miller, W.L., et al. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev*, 2011. 32: 81.
 33. Santi, D., et al., Primary and Secondary Hypogonadism, In: *Endocrinology of the Testis and Male Reproduction*, M. Simoni, et al. Eds. 2017, Springer International Publishing: Cham
 34. Morelli, A., et al. Which patients with sexual dysfunction are suitable for testosterone replacement therapy? *J Endocrinol Invest*, 2007. 30: 880.
 35. Oesterling, J.E., et al. The inability of adrenal androgens to stimulate the adult human prostate: an autopsy evaluation of men with hypogonadotropic hypogonadism and panhypopituitarism. *J Urol*, 1986. 136: 1030.
 36. Young, J., et al. Panhypopituitarism as a model to study the metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82: 2578.
 37. Rochira, V., et al. Aromatase deficiency in men: a clinical perspective. *Nat Rev Endocrinol*, 2009. 5: 559.
 38. Rosner, W., et al. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95: 4542.
 39. Skowron, K.J., et al. Steroid receptor/coactivator binding inhibitors: An update. *Mol Cell Endocrinol*, 2019. 493: 110471.
 40. Francomano, D., et al. CAG repeat testing of androgen receptor polymorphism: is this necessary for the best clinical management of hypogonadism? *J Sex Med*, 2013. 10: 2373.
 41. Zitzmann, M. Pharmacogenetics of testosterone replacement therapy. *Pharmacogenomics*, 2009. 10: 1341.
 42. Stanworth, R.D., et al. The role of androgen receptor CAG repeat polymorphism and other factors which affect the clinical response to testosterone replacement in metabolic syndrome and type 2 diabetes: TIMES2 sub-study. *Eur J Endocrinol*, 2014. 170: 193.
 43. She, Z.Y., et al. Sry and SoxE genes: How they participate in mammalian sex determination and gonadal development? *Semin Cell Dev Biol*, 2017. 63: 13.
 44. Birnbaum, W., et al. Sex hormone replacement in disorders of sex development. *Endocr Dev*, 2014. 27: 149.
 45. Richmond, E.J., et al. Male pubertal development and the role of androgen therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007. 3: 338.
 46. Rochira, V., et al. The endocrine role of estrogens on human male skeleton. *Int J Endocrinol*, 2015. 2015: 165215.
 47. Corona, G., et al. Endocrinologic Control of Men's Sexual Desire and Arousal/Erection. *J Sex Med*, 2016. 13: 317.
 48. Stanworth, R.D., et al. Statin therapy is associated with lower total but not bioavailable or free testosterone in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2009. 32: 541.
 49. Rastrelli, G., et al. How to define hypogonadism? Results from a population of men consulting for sexual dysfunction. *J Endocrinol Invest*, 2016. 39: 473.

50. Tobiansky, D.J., et al. Androgen Regulation of the Mesocorticolimbic System and Executive Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018. 9: 279.
51. Isidori, A.M., et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. *Eur Urol*, 2014. 65: 99.
52. Vignozzi, L., et al. Estrogen mediates metabolic syndrome-induced erectile dysfunction: a study in the rabbit. *J Sex Med*, 2014. 11: 2890.
53. Corona, G., et al. The hormonal control of ejaculation. *Nat Rev Urol*, 2012. 9: 508.
54. Giannetta, E., et al. Subclinical male hypogonadism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012. 26: 539.
55. Tajar, A., et al. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95: 1810.
56. Corona, G., et al. Subclinical male hypogonadism. *Minerva Endocrinol*, 2020.
57. Isidori, A.M., et al. Adult- and late-onset male hypogonadism: the clinical practice guidelines of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) and the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest*, 2022. 45: 2385.
58. Grossmann, M., et al. A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017. 102: 1067.
59. Corona, G., et al. Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021. 22: 275.
60. Salonia, A., et al. SARS-CoV-2, testosterone and frailty in males (PROTEGGIMI): A multidimensional research project. *Andrology*, 2021. 9: 19.
61. Pivonello, R., et al. Sex Disparities in COVID-19 Severity and Outcome: Are Men Weaker or Women Stronger? *Neuroendocrinology*, 2021. 111: 1066.
62. Rastrelli, G., et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology*, 2021. 9: 88.
63. Salciccia, S., et al. Interplay between male testosterone levels and the risk for subsequent invasive respiratory assistance among COVID-19 patients at hospital admission. *Endocrine*, 2020. 70: 206.
64. Cinisloglu, A.E., et al. The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study. *Andrology*, 2021.
65. Kadihasanoglu, M., et al. SARS-CoV-2 Pneumonia Affects Male Reproductive Hormone Levels: A Prospective, Cohort Study. *J Sex Med*, 2021. 18: 256.
66. Salonia, A., et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Andrology*, 2021. 9: 1043.
67. Dhindsa, S., et al. Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open*, 2021. 4: e2111398.
68. Lanser, L., et al. Testosterone Deficiency Is a Risk Factor for Severe COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021. 12: 694083.
69. Nie, X., et al. Multi-organ proteomic landscape of COVID-19 autopsies. *Cell*, 2021. 184: 775.
70. Corona, G., et al. Andrological effects of SARS-Cov-2 infection: a systematic review and meta- analysis. *J Endocrinol Invest*, 2022. 45: 2207.

71. Dhindsa, S., et al. Association of Male Hypogonadism With Risk of Hospitalization for COVID-19. *JAMA Netw Open*, 2022. 5: e2229747.
72. Gianzo, M., et al. Angiotensin II type 2 receptor is expressed in human sperm cells and is involved in sperm motility. *Fertil Steril*, 2016. 105: 608.
73. Aitken, R.J. COVID-19 and human spermatozoa-Potential risks for infertility and sexual transmission? *Andrology*, 2021. 9: 48.
74. Turner, H.E., et al. Gonadal function in men with chronic illness. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997. 47: 379.
75. Corona, G., et al. Is late-onset hypogonadotropic hypogonadism a specific age-dependent disease, or merely an epiphenomenon caused by accumulating disease-burden? *Minerva Endocrinol*, 2016. 41: 196.
76. Corona, G., et al. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies. *J Sex Med*, 2018. 15: 1260.
77. Temiz, M.Z., et al. Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: A cross-sectional, pilot study. *Andrologia*, 2021. 53: e13912.
78. Salonia, A., et al. Testosterone in males with COVID-19: A 7-month cohort study. *Andrology*, 2021.
79. Salonia, A., et al. Testosterone in males with COVID-19: a 12-month cohort study. *Andrology*, 2022.
80. Mohr, B.A., et al. Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005. 62: 64.
81. Taher A. Proportion and acceptance of andropause symptoms among elderly men: a study in Jakarta. *Acta Med Indones*. 2005 Apr-Jun;37(2):82-6.
82. Travison, T.G., et al. Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017. 102: 1161.
83. Gagliano-Juca, T., et al. Oral glucose load and mixed meal feeding lowers testosterone levels in healthy eugonadal men. *Endocrine*, 2019. 63: 149.
84. Huhtaniemi, I.T., et al. Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men. *Eur J Endocrinol*, 2012. 166: 983.
85. Vermeulen, A., et al. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84: 3666.
86. Corona, G., et al. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *Eur Urol*, 2017. 72: 1000.
87. Boeri, L., et al. Does Calculated Free Testosterone Overcome Total Testosterone in Protecting From Sexual Symptom Impairment? Findings of a Cross-Sectional Study. *J Sex Med*, 2017. 14: 1549.
88. Bhasin, S., et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018. 103: 1715.
89. Isidori, A.M., et al. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology. *J Endocrinol Invest*, 2015. 38: 103.

90. Ferlin, A., et al. Management of male factor infertility: position statement from the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS): Endorsing Organization: Italian Society of Embryology, Reproduction, and Research (SIERR). *J Endocrinol Invest*, 2022. 45: 1085
91. Dalvi, M., et al. The prevalence of structural pituitary abnormalities by MRI scanning in men presenting with isolated hypogonadotrophic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016. 84: 858.
92. Molitch, M.E. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *Jama*, 2017. 317: 516.
93. Cipriani, S., et al. Biochemical predictors of structural hypothalamus-pituitary abnormalities detected by magnetic resonance imaging in men with secondary hypogonadism. *J Endocrinol Invest*, 2021. 44: 2785.
94. Çayan, S., et al. Effect of serum total testosterone and its relationship with other laboratory parameters on the prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in SARS-CoV-2 infected male patients: a cohort study. *Aging Male*, 2020: 1.
95. Parikesit D, Adityagama M, Atmoko W, Birowo P, Taher A, Rasyid N. Reliability and validity of the Indonesian version of the aging males' symptoms. *Med J Indones*. 2021;30(3):211-4
96. Rastrelli, G., et al. Testosterone and Benign Prostatic Hyperplasia. *Sex Med Rev*, 2019. 7: 259.
97. Corona, G., et al. Testosterone treatment and cardiovascular and venous thromboembolism risk: what is 'new'? *J Investig Med*, 2017. 65: 964.
98. Gagnon, D.R., et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease—the Framingham study: a 34-year follow-up. *Am Heart J*, 1994. 127: 674.
99. Corona, G., et al. Consequences of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse in Males; Sexual and Reproductive Perspective. *World J Mens Health*, 2022. 40: 165.
100. Colpi, G.M., et al. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno- teratozoospermia. *Andrology*, 2018. 6: 513.
101. Corona, G., et al. The pharmacotherapy of male hypogonadism besides androgens. *Expert Opin Pharmacother*, 2015. 16: 369.
102. Mirone, V., et al. European Association of Urology Position Statement on the Role of the Urologist in the Management of Male Hypogonadism and Testosterone Therapy. *Eur Urol*, 2017. 72: 164.
103. Nieschlag, E. Late-onset hypogonadism (LOH): a concept comes of age. *Andrology*, 2019.
104. Huo, S., et al. Treatment of Men for "Low Testosterone": A Systematic Review. *PLoS One*, 2016. 11: e0162480.
105. Rastrelli, G., et al. Testosterone Replacement Therapy for Sexual Symptoms. *Sex Med Rev*, 2019. 7: 464.
106. Elliott, J., et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta- analysis. *BMJ Open*, 2017. 7: e015284.
107. Rosen, R.C., et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*, 1997. 49: 822.
108. Corona, G., et al. Androgens and male sexual function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2022. 36: 101615.
109. Laksita TB, Klopung YP, Hakim L, Rizaldi F. Translation validity and reliability of the

- Indonesian version of the 5-item International Index of Erectile Function (IIEF-5). *Turk J Urol*. 2021 Nov;47(6):489-494.
110. Zhu, J., et al. Do testosterone supplements enhance response to phosphodiesterase 5 inhibitors in men with erectile dysfunction and hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol*, 2020. 9: 591.
 111. Snyder, P.J., et al. Lessons From the Testosterone Trials. *Endocr Rev*, 2018. 39: 369.
 112. Cunningham, G.R., et al. Testosterone Treatment and Sexual Function in Older Men With Low Testosterone Levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. 101: 3096.
 113. Corona, G., et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest*, 2016. 39: 967.
 114. Traish, A.M. Testosterone and weight loss: the evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014. 21: 313.
 115. Saad, F., et al. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. *Int J Obes (Lond)*, 2016. 40: 162.
 116. Rosen, R.C., et al. Quality of Life and Sexual Function Benefits of Long-Term Testosterone Treatment: Longitudinal Results From the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). *J Sex Med*, 2017. 14: 1104.
 117. Smith, J.B., et al. Low Serum Testosterone in Outpatient Psychiatry Clinics: Addressing Challenges to the Screening and Treatment of Hypogonadism. *Sex Med Rev*, 2018. 6: 69.
 118. Walther, A., et al. Association of Testosterone Treatment With Alleviation of Depressive Symptoms in Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2019. 76: 31.
 119. Nian, Y., et al. Testosterone replacement therapy improves health-related quality of life for patients with late-onset hypogonadism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Andrologia*, 2017. 49.
 120. Rochira, V., et al. EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. *Andrology*, 2018. 6: 272.
 121. Isidori, A.M., et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005. 63: 280.
 122. Tracz, M.J., et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91: 2011.
 123. Corona, G., et al. Testosterone supplementation and bone parameters: a systematic review and meta-analysis study. *J Endocrinol Invest*, 2022. 45: 911.
 124. Fan, Y., et al. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2016. 27: 219.
 125. Wang, J., et al. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta-analysis of cohort studies. *Int Orthop*, 2016. 40: 1299.
 126. Ng Tang Fui, M., et al. Effect of Testosterone Treatment on Bone Microarchitecture and Bone Mineral Density in Men: A 2-Year Uji Klinis ACAK TERKONTROL. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021. 106: e3143.
 127. Nieschlag, E., et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Medical consequences

- of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol*, 2015. 173: R47.
128. Steeves, J.A., et al. Cross-sectional association between physical activity and serum testosterone levels in US men: results from NHANES 1999-2004. *Andrology*, 2016. 4: 465.
 129. Grossmann, M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018. 89: 11.
 130. Corona, G., et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*, 2013. 168: 829.
 131. Corona, G., et al. Treatment of Functional Hypogonadism Besides Pharmacological Substitution. *World J Mens Health*, 2020. 38: 256.
 132. Pasquali R, et al. ESE Clinical Practice Guideline on Endocrine Work-up in Obesity. *Eur J Endocrinol* 2019.
 133. Rastrelli, G., et al. Pharmacological management of late-onset hypogonadism. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018. 11: 439.
 134. US Food and Drug Administration (FDA). Prescribing information for JATENZO. JATENZO (testosterone undecanoate) capsules, for oral use CIII Initial U.S. Approval: 1953. 2019.
 135. Honig, S., et al. Two-Year Analysis of a New Oral Testosterone Undecanoate (TU) Formulation in Hypogonadal Men: Efficacy, Impact on Psychosexual Function, and Safety. *J Sex Med*, 2022.
 136. Ohlander, S.J., et al. Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. *Sex Med Rev*, 2018. 6: 77.
 137. Rastrelli, G., et al. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology*, 2014. 2: 794.
 138. Rambhatla, A., et al. The Role of Estrogen Modulators in Male Hypogonadism and Infertility. *Rev Urol*, 2016. 18: 66.
 139. Fentiman, I.S. The endocrinology of male breast cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2018. 25: R365.
 140. Traish, A.M., et al. Impact of Testosterone Deficiency and Testosterone Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Metabolic Syndrome. *World J Mens Health*, 2018. 36: 199.
 141. Okada, K., et al. Improved Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Testosterone Replacement Therapy in Japanese Men With Late-Onset Hypogonadism. *Am J Mens Health*, 2018. 12: 1403.
 142. Rastrelli, G., et al. Testosterone does not affect lower urinary tract symptoms while improving markers of prostatitis in men with benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial. *J Endocrinol Invest*, 2022. 45: 1413.
 143. Permpongkosol, S., et al. Effects of 8-Year Treatment of Long-Acting Testosterone Undecanoate on Metabolic Parameters, Urinary Symptoms, Bone Mineral Density, and Sexual Function in Men With Late-Onset Hypogonadism. *J Sex Med*, 2016. 13: 1199
 144. Debruyne, F.M., et al. Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. *BJU Int*, 2017. 119: 216.

145. Rastrelli, G., et al. Predictors and clinical consequences of starting androgen therapy in men with low testosterone: results from the SIAMO-NOI registry. *J Endocrinol Invest*, 2016. 39: 695.
146. Calof, O.M., et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005. 60: 1451.
147. Boyle, P., et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate-specific antigen (PSA) level: a meta-analysis. *BJU Int*, 2016. 118: 731.
148. Cui, Y., et al. The effect of androgen-replacement therapy on prostate growth: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2013. 64: 811.
149. Cui, Y., et al. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2014. 17: 132.
150. Fernandez-Balsells, M.M., et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95: 2560.
151. Guo, C., et al. Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: A meta-analysis study of placebo-controlled trials. *Exp Ther Med*, 2016. 11: 853.
152. Kang, D.Y., et al. The effect of testosterone replacement therapy on prostate-specific antigen (PSA) levels in men being treated for hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2015. 94: e410.
153. Lopez, D.S., et al. Endogenous and exogenous testosterone and prostate cancer: decreased-, increased- or null-risk? *Transl Androl Urol*, 2017. 6: 566.
154. Watts, E.L., et al. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *Eur Urol*, 2018. 74: 585.
155. Haider, A., et al. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol*, 2015. 193: 80.
156. Wallis, C.J., et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016. 4: 498.
157. Gray, H., et al. Recurrence of prostate cancer in patients receiving testosterone supplementation for hypogonadism. *Am J Health Syst Pharm*, 2015. 72: 536
158. Teeling, F., et al. Testosterone Therapy for High-risk Prostate Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*, 2019. 126: 16.
159. Kardoust Parizi, M., et al. Oncological safety of testosterone replacement therapy in prostate cancer survivors after definitive local therapy: A systematic literature review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2019. 37: 637.
160. Valderrábano, R.J., et al. Testosterone replacement in prostate cancer survivors with testosterone deficiency: Study protocol of a randomized controlled trial. *Andrology*, 2022.
161. Malkin, C.J., et al. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart*, 2010. 96: 1821.
162. Khaw, K.T., et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation

- into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation*, 2007. 116: 2694.
163. Laughlin, G.A., et al. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93: 68.
 164. Shores, M.M., et al. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med*, 2006. 166: 1660.
 165. Vikan, T., et al. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromso Study. *Eur J Endocrinol*, 2009. 161: 435.
 166. Corona, G., et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol*, 2011. 165: 687.
 167. Keating, N.L., et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 4448.
 168. Ohlsson, C., et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 58: 1674.
 169. Soisson, V., et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas*, 2013. 75: 282.
 170. Snyder, P.J., et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med*, 2016. 374: 611.
 171. Srinivas-Shankar, U., et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95: 639
 172. English, K.M., et al. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*, 2000. 102: 1906.
 173. Malkin, C.J., et al. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J*, 2006. 27: 57.
 174. Mathur, A., et al. Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. *Eur J Endocrinol*, 2009. 161: 443.
 175. Shores, M.M., et al. Association Between Testosterone Treatment and Risk of Incident Cardiovascular Events Among US Male Veterans With Low Testosterone Levels and Multiple Medical Comorbidities. *J Am Heart Assoc*, 2021. 10: e020562.
 176. EMA. No consistent evidence of an increased risk of heart problems with testosterone medicines. 2014.
 177. FDA. Briefing Information for the September 17, 2014 Joint Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC) and the Drug Safety and Risk Management (DSaRM) Advisory Committee Meeting.
 178. Alexander, G.C., et al. Cardiovascular Risks of Exogenous Testosterone Use Among Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med*, 2017. 130: 293.
 179. Corona, G., et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*, 2014. 13: 1327.

180. Corona, G., et al. Testosterone and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Interventional Studies. *J Sex Med*, 2018. 15: 820.
181. Hudson, J., et al. Adverse cardiovascular events and mortality in men during testosterone treatment: an individual patient and aggregate data meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*, 2022. 3: e381.
182. Basaria, S., et al. Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Subclinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 2015. 314: 570.
183. Budoff, M.J., et al. Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone. *Jama*, 2017. 317: 708.
184. Caminiti, G., et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54: 919.
185. Pugh, P.J., et al. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart*, 2004. 90: 446.
186. Sharma, R., et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J*, 2015. 36: 2706.
187. Dhar, M., et al. Adjuvant testosterone therapy in chronic heart failure (ATTIC): a randomised open-label trial. *BMJ Open*, 2022. 12: e056994.
188. Brown, D.W., et al. Hematocrit and the risk of coronary heart disease mortality. *Am Heart J*, 2001. 142: 657.
189. Puddu, P.E., et al. Red blood cell count in short-term prediction of cardiovascular disease incidence in the Gubbio population study. *Acta Cardiol*, 2002. 57: 177.
190. Boffetta, P., et al. A U-shaped relationship between haematocrit and mortality in a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol*, 2013. 42: 601.
191. Baillargeon, J., et al. Risk of Venous Thromboembolism in Men Receiving Testosterone Therapy. *Mayo Clin Proc*, 2015. 90: 1038.
192. Sharma, R., et al. Association Between Testosterone Replacement Therapy and the Incidence of DVT and Pulmonary Embolism: A Retrospective Cohort Study of the Veterans Administration Database. *Chest*, 2016. 150: 563.
193. Martinez, C., et al. Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ*, 2016. 355: i5968.
194. Holmegard, H.N., et al. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *J Thromb Haemost*, 2014. 12: 297.
195. Glueck, C.J., et al. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism*, 2014. 63: 989.
196. Smith, A.M., et al. Testosterone does not adversely affect fibrinogen or tissue plasminogen activator (tPA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in 46 men with chronic stable angina. *Eur J Endocrinol*, 2005. 152: 285.
197. Ayele, H.T., et al. Testosterone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res*, 2021. 199: 123.
198. Zitzmann, M., et al. The HEAT-Registry (HEmatopoietic Affection by Testosterone): comparison of a transdermal gel vs long-acting intramuscular testosterone undecanoate in hypogonadal men. *Aging Male*, 2022. 25: 134.

199. Madaeva, I.M., et al. [Obstructive sleep apnea syndrome and age-related hypohonadism]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2017. 117: 79.
200. Hoyos, C.M., et al. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol*, 2012. 167: 531.
201. Barbui, T., et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*, 2018. 32: 1057.
202. Ory, J., et al. Secondary Polycythemia in Men Receiving Testosterone Therapy Increases Risk of Major Adverse Cardiovascular Events and Venous Thromboembolism in the First Year of Therapy. *J Urol*, 2022. 207: 1295.
203. Mottet, N., et al. Updated Guidelines for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Abiraterone Acetate Combined with Castration Is Another Standard. *Eur Urol*, 2017: S0302

BAB II

DISFUNGSI EREKSI

Ponco Birowo, Afdal, Widi Atmoko, Sakti R. Brodjonegoro

2.1 Definisi dan Klasifikasi

Ereksi adalah proses fisiologis kompleks yang melibatkan saraf, vaskular, dan hormon endokrin. Proses ereksi mencakup dilatasi arteri, relaksasi otot polos trabekular dan aktivasi mekanisme veno-oklusif korpus kavernosa. Disfungsi ereksi didefinisikan sebagai ketidakmampuan untuk mencapai dan mempertahankan ereksi yang cukup untuk mencapai hubungan seksual yang memuaskan.¹ Disfungsi ereksi dapat mempengaruhi kesehatan psikososial dan berdampak signifikan pada kualitas hidup pasien dan pasangannya.²

Disfungsi ereksi umumnya diklasifikasikan menjadi tiga kelompok berdasarkan etiologi: organik, psikogenik, dan campuran. Meski demikian, sebagian besar kasus sebenarnya memiliki etiologi campuran. Oleh sebab itu, disarankan untuk menggunakan istilah "organik primer" atau "psikogenik primer". Diantara pasien yang mengalami DE, sebesar 1/3 mengalami DE psikogenik dan membutuhkan konsultasi atau rujukan ke spesialis lain.³

2.2 Epidemiologi dan Faktor Risiko

Berdasarkan *Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors* yang melibatkan populasi 29 negara pada 5 benua, prevalensi disfungsi ereksi pada usia 40-80 tahun adalah 20,6%.⁴ Prevalensi disfungsi ereksi pada Asia adalah 7-15% pada usia 40-49 tahun dan 39-49% pada usia 60-70 tahun.⁵ Studi prevalensi DE di Indonesia pada tahun 2005 adalah 11%, sedangkan pada tahun 2019 studi lebih baru pada 255 pria usia 20-80 tahun menunjukkan prevalensi DE sebesar 35.6 % (22.3% ringan, 13.7% ringan-sedang, 3.1% sedang, dan 0.8% berat).^{6,7} Prevalensi DE berkisar antara 6,5% pada kelompok berusia 20-29 tahun, hingga setinggi 88% pada responden berusia 60 tahun ke atas. Rentang ini sangat bergantung terhadap faktor risiko seperti usia, penyakit komorbid hingga masalah interpersonal.⁶

Kondisi DE berkaitan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular di kemudian hari. Oleh karena itu, DE dapat menjadi manifestasi awal penyakit kardiovaskular dan tidak boleh dianggap hanya sebagai masalah kualitas hidup.⁹ Skrining pria dengan DE untuk masalah kardiovaskular merupakan

salah satu pendekatan yang efektif sebagai pencegahan sekunder penyakit kardiovaskular.¹⁰

Selain itu, disfungsi ereksi juga dikaitkan dengan faktor risiko umum seperti usia, diabetes mellitus (DM), dislipidemia, hipertensi, obesitas, sindrom metabolik, *hyperhomocysteinemia*, kurang olahraga, merokok/asap rokok dan *Electronic Nicotine Delivery Devices*.¹¹ Beberapa obat penyakit kardiovaskular (diuretik thiazide dan β -blocker, kecuali nebivolol) mengganggu fungsi ereksi, sedangkan obat generasi lebih baru (penghambat *angiotensin-converting enzyme-inhibitors*, *angiotensin-receptor-blocker* dan *calcium-channel-blocker*) memiliki efek netral atau bahkan memperbaiki fungsi ereksi.¹¹ Penggunaan obat-obatan psikotropika juga dapat meningkatkan risiko DE.¹²

Fibrilasi atrium, hipertiroidisme, defisiensi vitamin D, hiperurisemia, defisiensi asam folat, depresi dan gangguan kecemasan, penyakit rematik, stroke, PPOK, migrain (terutama pada pasien berusia <40 tahun, *inflammatory bowel disease* juga telah dilaporkan sebagai faktor risiko DE.¹¹ Selain itu, terdapat hubungan sebab-akibat antara DE dan osteoporosis. Oleh karena itu, pasien DE harus dievaluasi dengan kepadatan mineral tulang sedangkan fungsi ereksi harus dinilai pada pria dengan osteoporosis.¹³

Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis menunjukkan bahwa trombosit juga berhubungan dengan disfungsi ereksi. Secara lebih spesifik *mean platelet volume* lebih tinggi ditemukan pada pasien dengan disfungsi ereksi meskipun dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai penggunaannya untuk diagnosis.¹⁴ Disregulasi sekresi dan/atau degradasi hormon kortisol juga dapat menyebabkan gangguan pada siklus respons seksual normal dan menyebabkan disfungsi ereksi.¹⁵ Di sisi lain, data yang ada saat ini, tidak mengkonfirmasi hubungan yang jelas antara DE dan hipotiroidisme dan hiperprolaktinemia.¹¹

Data epidemiologi lebih lanjut menunjukkan beberapa faktor risiko potensial DE lainnya termasuk gangguan tidur, OSA, psoriasis, gout dan *ankylosing spondylitis*, *non-alcoholic fatty liver disease*, gangguan hati kronis lainnya, periodontitis kronis, glaukoma sudut terbuka, *chronic fatigue syndrome* rinitis alergi, spina bifida, dan COVID-19. Fraktur pelvis juga berhubungan dengan DE dan berdampak signifikan pada kualitas hidup, terutama pada pasien muda.¹¹ Untuk bersepeda dan DE, data yang ada saat ini masih terbatas untuk menyimpulkan korelasinya.¹⁶ Sebuah studi di Indonesia terhadap 54 atlet pesepeda gagal menunjukkan hubungan antara usia, riwayat bersepeda, durasi

dan jarak bersepeda, jenis *saddle* terhadap kejadian DE.¹⁷ Disfungsi ereksi juga sering dikaitkan dengan kondisi dan prosedur urologi lainnya (Tabel 18).

Tabel 18. Kondisi urologi terkait DE¹¹

Kondisi urologi	Hubungan dengan DE
LUTS/BPH	Bergantung pada keparahan LUTS dan karakteristik usia/populasi pasien: OR DE pada pria dengan LUTS/BPH berkisar antara 1,52 hingga 28,7 dan prevalensi berkisar antara 58% hingga 80%
Pembedahan untuk LUTS/BPH	Secara keseluruhan, tidak ada variasi yang signifikan dalam fungsi ereksi pasca operasi
CP/CPPS	Prevalensi DE di antara pasien CP/CPPS 29% (11-56% dari berbagai penelitian)
BPS/IC	OR dari BPS/IC di antara pasien dengan ED Keseluruhan: OR = 1,75 [1,12 – 2,71, 95% CI] Usia > 60 tahun: OR = 1,07 [0,41 – 2,81, 95% CI] Usia 40-59: OR = 1,44 [1,02 – 2,12, 95% CI] Usia 18-39: OR = 10,40 [2,93 – 36,94, 95% CI]
Ejakulasi Prematur	OR DE di antara pasien dengan ejakulasi prematur = 3,68 [2,61 – 5,68, 95% CI]
Operasi uretroplasti untuk striktur uretra posterior	OR DE setelah uretroplasti posterior = 2,51 [1,82 – 3,45, 95% CI]

CI = confidence interval; OR = odds ratio; TURP = *transurethral resection of the prostate*; BPS/IC = *bladder pain syndrome/interstitial cystitis*; CP/CPPS = *Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome*

Studi epidemiologi telah menunjukkan bukti yang konsisten untuk hubungan antara LUTS/BPH dan disfungsi seksual, terlepas dari usia, komorbid lain dan faktor gaya hidup.¹⁸ Penelitian *Multinational Survey on the Aging Male*, dilakukan di Amerika Serikat, Prancis, Jerman, Italia, Belanda, Spanyol, dan Inggris, secara sistematis menilai hubungan antara LUTS dan disfungsi seksual pada >12.000 pria berusia 50-80 tahun. Pada 83% pria yang dilaporkan aktif secara seksual, prevalensi LUTS adalah 90%, sedangkan

prevalensi DE dan disfungsi ejakulasi adalah 49% dan 46% secara berturut-turut. Sebanyak 10% pasien tidak ada ereksi sama sekali.¹⁹

Studi di Indonesia menunjukkan insidensi DE pada pasien BPH sebelum TURP adalah 73.5%. Pasca TURP, tidak ada perubahan pada fungsi ereksi, justru sebanyak 6.02% pria mengalami perbaikan skor IIEF dalam 3 bulan.²⁰ Penelitian lain menunjukkan bahwa kejadian DE pasca TURP dapat terjadi terutama pada pasien yang memiliki skor dasar IIEF-5 dan parameter NPT (*nocturnal penile tumescence*) lebih rendah.²¹ Tanpa adanya faktor risiko tersebut, TURP secara umum merupakan prosedur yang aman untuk fungsi seksual.

Sejalan dengan hal tersebut pada studi dengan *follow-up* jangka panjang (5 tahun), diketahui bahwa terlepas dari teknik yang digunakan, operasi untuk LUTS/BPH tidak berdampak signifikan pada fungsi ereksi. Hal ini terutama ditunjukkan untuk tindakan invasif minimal seperti *prostate urethral lift* dibandingkan TURP konvensional.^{22,23} Bukti terbaru menunjukkan bahwa DE juga dapat menjadi komplikasi ringan, jangka pendek dan sementara dari biopsi prostat, baik trans-rektal atau trans-perineal.^{24,25} DE juga berhubungan dengan CP/CPPS, dan BPS/IC; sebagian besar terjadi pada pria yang lebih muda.²⁶

Peningkatan risiko DE juga terjadi pasca uretroplasti terbuka, terutama pada rekonstruksi untuk striktur posterior.²⁷ Evaluasi berdasarkan *patient-reported outcome measures* (PROM) dalam operasi rekonstruksi uretra penting untuk menggambarkan hasil fungsi seksual yang sebenarnya dengan lebih baik.²⁸

Sebuah meta-analisis baru-baru ini menunjukkan bahwa disfungsi seksual pada partner wanita juga meningkatkan risiko gangguan seksual pria, terutama DE dan gangguan ejakulasi.²⁹ Terlebih, selain DM, beberapa risiko lain seperti tingkat edukasi rendah, tidak bekerja, belum menikah juga berhubungan dan bahkan lebih berisiko terhadap DE yang lebih parah. Selain itu, pria yang tidak menikah juga lebih sering mengalami DE yang lebih dini.³⁰

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa modifikasi gaya hidup, termasuk aktivitas fisik, penurunan berat badan dan farmakoterapi untuk faktor risiko penyakit kardiovaskular dapat membantu dalam meningkatkan fungsi seksual pada pria dengan DE.³¹ Hasil meta-analisis menunjukkan efek positif dari terapi statin pada fungsi ereksi.³² Meski demikian, studi prospektif

terkontrol lebih lanjut diperlukan untuk menentukan efek olahraga atau perubahan gaya hidup lainnya dalam pencegahan dan pengobatan DE.³¹

2.3 Patofisiologi

Patofisiologi DE dapat berasal dari vaskulogenik, neurogenik, anatomis, hormonal, penggunaan obat dan/atau psikogenik (Tabel 19).¹ Seperti yang disebutkan sebelumnya, pembagian etiologi dan patofisiologi DE tidak boleh dianggap kaku. Dalam kebanyakan kasus, DE dikaitkan dengan lebih dari satu faktor patofisiologis dan sangat sering, jika tidak selalu, memiliki komponen psikologis.

Tabel 19. Patofisiologi disfungsi ereksi¹¹

Vaskulogenik
Merokok
Kurangnya olahraga teratur
Obesitas
Penyakit kardiovaskular (misalnya, hipertensi, penyakit arteri koroner, vaskulopati perifer)
DM tipe 1 dan 2; hiperlipidemia; sindrom metabolik; <i>hyperhomocysteinemia</i>
Operasi besar atau radioterapi pada area pelvis (misalnya, prostatektomi radikal)
Neurogenik
Penyebab sentral
Penyakit degeneratif (misalnya, sklerosis multipel, penyakit Parkinson)
Trauma medulla spinalis
Stroke
Tumor sistem saraf pusat
Penyebab perifer
DM tipe 1 dan 2
Gagal ginjal kronis, gagal hati kronis
Polineuropati
Operasi besar atau radioterapi pada area pelvis (misalnya, prostatektomi radikal)
Operasi area uretra (striktur uretra, uretoplasti terbuka, dll.)
Anatomis atau struktural

Hipospadia, epispadia; mikropenis
Fimosis
Penyakit Peyronie
Kanker penis (tumor lain pada genitalia eksterna)
Hormonal
Diabetes mellitus, sindrom metabolik
Hipogonadisme
Hipertiroidisme
Hiperkortisolisme dan hipokortisolisme
Panhipopituitarisme dan gangguan endokrin multipel
Jalur patofisiologis campuran
Penyakit sistemik kronis (misalnya, DM, hipertensi, sindrom metabolik, penyakit ginjal kronis, gangguan hati kronis, hiperhomosisteinemia, hiperurisemia, penyakit paru obstruktif kronik, penyakit rematik)
Psoriasis, artritis gout, ankylosing spondylitis, <i>non-alcoholic fatty liver disease</i> , periodontitis kronis, glaukoma sudut terbuka, <i>inflammatory bowel disease</i> , sindrom kelelahan kronis, rinitis alergi, OSA, depresi
Penyebab iatrogenik
Akibat obat-obatan
Antihipertensi (yaitu, thiazid, diuretik, <i>beta-blocker</i>)
Antidepresan (misalnya, <i>selective serotonin reuptake inhibitors [SSRI]</i> , trisiklik)
Antipsikotik
Antiandrogen (analog dan antagonis GnRH; 5-ARI)
Narkoba (misalnya, heroin, kokain, marijuana, metadon)
Psikogenik
Tipe generalisata
Jenis situasional
Trauma
Fraktur penis
Fraktur tulang panggul

Operasi panggul, terutama untuk penyakit onkologi (misalnya, prostatektomi radikal atau kistektomi radikal dan operasi kolorektal, dapat berdampak negatif pada fungsi ereksi dan seksual secara keseluruhan.³³⁻³⁵

Prostatektomi radikal (terbuka, laparoskopi, atau dengan bantuan robot) adalah prosedur yang dilakukan dengan tujuan kuratif untuk pasien yang mengalami kanker prostat terlokalisir dengan risiko tinggi atau menengah secara klinis dan memiliki harapan hidup >10 tahun.³⁶ Pria yang menjalani prostatektomi radikal (teknik apapun) harus diberitahu secara memadai sebelum operasi bahwa ada risiko perubahan seksual yang signifikan selain DE, termasuk penurunan libido, perubahan orgasme, anejakulasi, penyakit Peyronie, dan perubahan panjang penis.³⁷ Tinjauan sistematis terdahulu menunjukkan keuntungan yang signifikan dalam mendukung *robotic-assisted radical prostatectomy* (RARP) dibandingkan dengan prostatektomi radikal terbuka dalam hal perbaikan fungsi ereksi pada bulan ke-12, tanpa perbedaan yang signifikan antara prostatektomi radikal per-laparoskopi dan RARP.³⁸ Meski demikian, sebuah uji klinis fase 3 menunjukkan tidak adanya perbedaan luaran fungsional pada minggu ke-12 antara RARP dan prostatektomi radikal terbuka.³⁹

Tata laksana non-bedah untuk kanker prostat (radioterapi, atau brakiterapi) juga dapat berhubungan dengan DE.^{40,41} Tinjauan sistematis dan meta-analisis pada pria yang diterapi dengan EBRT (65%), brakiterapi (31%) atau keduanya (4%) menunjukkan bahwa prevalensi DE pasca terapi sebesar 34% pada 1 tahun dan 57% pada 5,5 tahun.^{42,43} Modalitas terapi lain seperti *high-intensity focused ultrasound*, *cryotherapy*, terapi fotodinamik target vaskular berbasis padeliporfin fokal dan CyberKnife®, telah dilaporkan memiliki dampak yang kurang negatif pada fungsi ereksi dengan banyak penelitian yang melaporkan perbaikan fungsi ereksi sepenuhnya pada saat *follow-up* satu tahun.⁴⁴ Namun, uji klinis acak terkontrol diperlukan untuk membandingkan hasil fungsional dan onkologis menggunakan modalitas pengobatan yang berbeda.¹¹

Tabel 20. Ringkasan bukti epidemiologi/etiologi/patofisiologi DE

Rangkuman Bukti	Tingkat Bukti
Disfungsi ereksi umum terjadi di seluruh dunia.	2b
Disfungsi ereksi memiliki faktor risiko yang sama dengan penyakit kardiovaskular.	2b
Modifikasi gaya hidup (olahraga teratur dan penurunan indeks massa tubuh) dapat meningkatkan fungsi ereksi.	1b
Disfungsi ereksi adalah gejala, bukan penyakit. Beberapa pasien mungkin tidak dievaluasi dengan benar atau	4

menerima pengobatan untuk penyakit tertentu yang mungkin menyebabkan DE.	
Disfungsi ereksi umum terjadi setelah prostatektomi radikal, terlepas dari teknik operasi yang digunakan.	2b
Disfungsi ereksi sering terjadi setelah radioterapi eksternal dan brakiterapi.	2b
Disfungsi ereksi lebih jarang terjadi setelah <i>cryotherapy</i> dan <i>high-intensity focused ultrasound</i> .	2b

2.4 Diagnosis - Pemeriksaan Dasar

2.4.1 Riwayat Medis dan Seksual

Langkah pertama dalam mengevaluasi DE adalah dengan menilai riwayat medis dan seksual pasien yang rinci dan, bila tersedia, pasangan mereka.⁴⁵ Penting untuk membangun suasana santai selama melakukan anamnesis. Hal ini akan memudahkan untuk mengajukan pertanyaan tentang fungsi ereksi dan aspek lain dari riwayat seksual pasien; dan untuk menjelaskan diagnosis dan pendekatan terapeutik kepada pasien dan pasangannya.

Riwayat seksual harus mencakup informasi tentang hubungan seksual sebelumnya dan saat ini, onset dan durasi masalah ereksi, serta konsultasi dan terapi sebelumnya. Status kesehatan seksual pasangan (bila tersedia) juga dapat bermanfaat. Penjelasan rinci harus dibuat tentang rigiditas dan durasi ereksi pagi hari, masalah dengan hasrat seksual, gairah, ejakulasi, dan orgasme.^{46,47} Kuesioner tervalidasi, seperti IIEF atau versi singkatnya (yaitu, *Sexual Health Inventory for Men*; SHIM), membantu untuk menilai domain fungsi seksual yang berbeda serta untuk menilai potensi keberhasilan dari modalitas pengobatan tertentu. Oleh sebab itu, wawancara terstruktur dapat mengidentifikasi berbagai faktor yang mempengaruhi fungsi ereksi.⁴⁸ Di Indonesia sudah dilakukan validasi terhadap kuesioner IIEF-5 dan terbukti akurat untuk mengevaluasi disfungsi ereksi pada pria dewasa yang mengeluhkan gangguan ereksi.⁴⁹

Penggunaan *Erectile Hardness Score* (EHS) untuk penilaian rigiditas penis dalam praktik dan penelitian uji klinis juga dianjurkan.⁵⁰ Dalam kasus mood depresif, dokter dapat menggunakan *Beck Depressive Inventory*⁵¹, yang merupakan salah satu *self-reported questionnaire* yang paling diakui. Pasien harus selalu diskriming untuk gejala kemungkinan hipogonadisme, termasuk

penurunan energi, penurunan libido, kelelahan, dan gangguan kognitif. Skrining untuk LUTS juga dapat dilakukan.⁵²

Tabel 21. Kuesioner Indeks Fungsi Ereksi Internasional Versi 5 Pertanyaan

Lingkarkanlah Jawaban yang paling menggambarkan diri anda untuk lima pertanyaan berikut ini:

Dalam 6 bulan terakhir:					
	Sangat rendah	Rendah	Sedang	Tinggi	Sangat Tinggi
1. Bagaimana Anda menilai kepercayaan diri Anda bahwa Anda bisa mendapatkan ereksi dan mempertahankannya	1	2	3	4	5
2. Ketika Anda mengalami ereksi dengan rangsangan seksual, seberapa sering ereksi Anda cukup keras untuk dapat melakukan penetrasi	Hampir tidak pernah atau tidak sama sekali 1	Beberapa kali (kurang dari separuh waktu) 2	Terkadang (sekitar separuh waktu) 3	Sering kali (lebih dari separuh waktu) 4	Hampir selalu atau selalu 5
3. Selama berhubungan seksual, seberapa sering Anda dapat mempertahankan ereksi setelah Anda melakukan penetrasi pada pasangan Anda?	Hampir tidak pernah atau tidak sama sekali 1	Beberapa kali (kurang dari separuh waktu) 2	Terkadang (sekitar separuh waktu) 3	Sering kali (lebih dari separuh waktu) 4	Hampir selalu atau selalu 5
4. Selama berhubungan seksual, seberapa sulitkan Anda mempertahankan ereksi Anda untuk menyelesaikan hubungan seksual?	Amat sangat sulit 1	Sangat sulit 2	Sulit 3	Cukup sulit 4	Tidak sulit 5
5. Ketika Anda melakukan hubungan seksual, seberapa sering hubungan seksual tersebut memuaskan Anda?	Hampir tidak pernah atau tidak sama sekali 1	Beberapa kali (kurang dari separuh waktu) 2	Terkadang (sekitar separuh waktu) 3	Sering kali (lebih dari separuh waktu) 4	Hampir selalu atau selalu 5

Total Nilai: _____

1-7 : DE Parah

8-11 : DE Sedang

12-16 : DE Ringan-Sedang

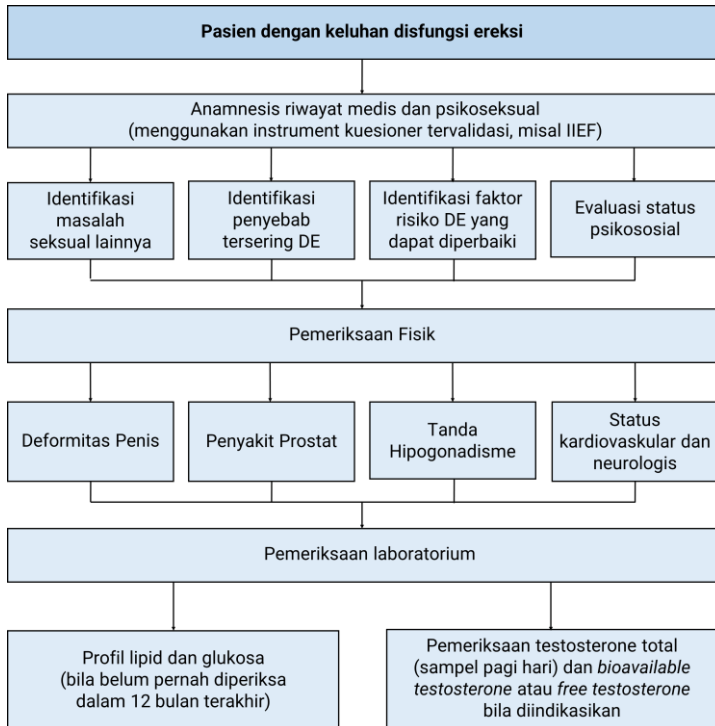
17-21 : DE Ringan

22-25 : Tidak ada DE

2.4.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik harus dilakukan pada setiap pasien untuk sistem genitourinaria, endokrin, vaskular dan neurologis.^{53,54} Melalui pemeriksaan fisik dapat ditemukan diagnosis yang tidak diduga sebelumnya seperti penyakit Peyronie, lesi genital pra-ganas atau ganas, pembesaran prostat dengan/tanpa nodul, atau tanda hipogonadisme (misalnya, testis kecil atau perubahan karakteristik seksual sekunder). Riwayat kelainan penis (misalnya, hipospadia,

penile curvature) juga harus dievaluasi selama anamnesis dan pemeriksaan fisik. Tekanan darah dan detak jantung harus diukur, jika belum dinilai dalam 3-6 bulan sebelumnya, termasuk dengan perhitungan indeks massa tubuh atau lingkaran pinggang.¹¹



Gambar 3. Algoritma diagnosis dasar pada pasien DE

2.4.3 Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium harus disesuaikan dengan keluhan pasien dan faktor risiko. Pasien harus menjalani pemeriksaan glukosa darah puasa atau HbA1c dan profil lipid jika belum diperiksa dalam 12 bulan sebelumnya. Pemeriksaan hormon harus mencakup kadar testosteron total pagi hari dalam keadaan puasa. Nilai *bioavailable* testosteron atau *calculated fT* terkadang diperlukan untuk memastikan hasil penilaian testosteron total. Namun,

ambang testosteron yang dibutuhkan untuk mempertahankan ereksi sebenarnya rendah. Terlebih, DE biasanya merupakan gejala dari kasus hipogonadisme yang lebih berat.⁵⁵ Tes laboratorium tambahan dapat dipertimbangkan pada pasien tertentu dengan tanda spesifik dan gejala terkait (misalnya, PSA total, prolaktin dan LH). Meskipun pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium tidak mengungkapkan diagnosis yang tepat, evaluasi klinis dan biokimia memberikan kesempatan untuk mengidentifikasi kondisi komorbid.⁵⁴

2.4.4 Sistem Kardiovaskular dan Aktivitas Seksual

Pasien yang mencari pengobatan untuk disfungsi seksual memiliki prevalensi penyakit kardiovaskular yang tinggi. Survei epidemiologi menunjukkan hubungan antara faktor risiko kardiovaskular/metabolik dan disfungsi seksual pada pria dan wanita.⁵⁶ Secara keseluruhan, DE dapat meningkatkan sensitivitas skrining penyakit kardiovaskular asimtomatik pada pria dengan diabetes.⁵⁷ Disfungsi ereksi secara signifikan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, penyakit jantung koroner, dan stroke. Selain itu, hasil studi kohort prospektif baru-baru ini menunjukkan bahwa DE merupakan prediktor independen untuk kejadian fibrilasi atrium.⁵⁸

Studi terhadap 965 pria tanpa penyakit kardiovaskular menunjukkan bahwa pria yang lebih muda (terutama yang <50 tahun) dengan DE transien dan persisten memiliki peningkatan risiko Framingham.⁵⁹ Selain itu, pasien DE dengan *exercise stress test* (EST) positif harus dianggap memiliki risiko yang sangat tinggi untuk kejadian kardiovaskular.⁶⁰

Konsensus Princeton didedikasikan untuk mengoptimalkan fungsi seksual dan menjaga kesehatan kardiovaskular.⁶¹⁻⁶³ Dengan demikian, pasien dengan DE dapat dikelompokkan menjadi tiga kategori risiko kardiovaskular, yang dapat digunakan sebagai dasar algoritma pengobatan untuk memulai atau melanjutkan aktivitas seksual. Dokter juga dapat memperkirakan risiko aktivitas seksual pada sebagian besar pasien dari tingkat toleransi olahraga, yang dapat ditentukan saat anamnesis.

Tabel 22. Stratifikasi risiko jantung (berdasarkan Konsensus Princeton)⁶¹⁻⁶³

Risiko rendah	Risiko menengah	Risiko tinggi
Asimtomatik, < 3 faktor risiko PJK (tidak termasuk jenis kelamin)	≥ 3 faktor risiko PJK (tidak termasuk jenis kelamin)	Aritmia berisiko tinggi
Angina ringan dan stabil	Angina sedang dan stabil	Angina tidak stabil atau refrakter
Infark miokard lampau non-komplikata	Infark miokard terbaru (>2, <6 minggu)	Infark miokard terbaru (<2 minggu)
Disfungsi ventrikel kiri/Gagal jantung kongestif (NYHA kelas I atau II)	Disfungsi ventrikel kiri/Gagal jantung kongestif (NYHA kelas III)	Disfungsi ventrikel kiri/Gagal jantung kongestif (NYHA kelas IV)
Pasca revaskularisasi koroner	Penyakit aterosklerotik non-kardiak (misalnya, stroke, penyakit pembuluh darah perifer)	Hipertrofik obstruktif dan kardiomiopati lainnya
Hipertensi terkontrol		Hipertensi yang tidak terkontrol
Penyakit katup jantung ringan		Penyakit katup sedang hingga berat

NYHA = *New York Heart Association*.

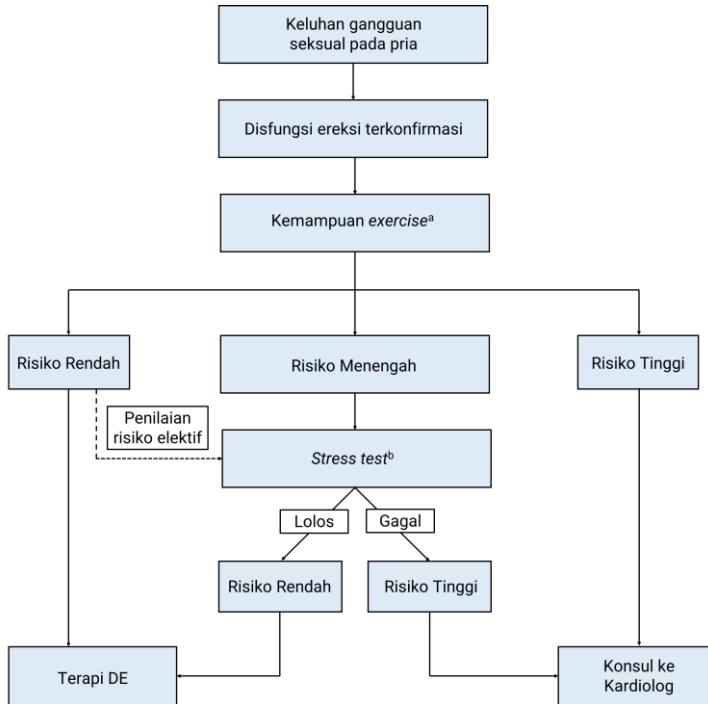
2.4.4.1 Kategori Risiko Rendah

Kategori risiko rendah mencakup pasien yang tidak memiliki risiko jantung signifikan terkait aktivitas seksual. Risiko rendah biasanya terlihat dari kemampuan untuk melakukan latihan dengan intensitas sedang, yang didefinisikan sebagai, >5 *metabolic equivalents of energy expenditure* dalam keadaan istirahat, tanpa gejala. Pasien berisiko rendah tidak memerlukan evaluasi jantung sebelum memulai atau memulai kembali aktivitas seksual atau terapi untuk disfungsi seksual.¹¹

2.4.4.2 Kategori Risiko Menengah

Kategori risiko menengah terdiri dari pasien dengan kondisi jantung yang tidak pasti atau pasien yang profil risikonya memerlukan evaluasi sebelum dimulainya kembali aktivitas seksual. Berdasarkan hasil evaluasi, pasien ini dapat dipindahkan ke kelompok berisiko tinggi atau rendah. Konsultasi

kardiologi mungkin diperlukan pada beberapa pasien untuk membantu dokter utama menentukan keamanan aktivitas seksual.¹¹



a Aktivitas seksual setara dengan berjalan 1 mil dalam 20 menit atau dengan cepat menaiki dua tangga di 10 detik.

b Aktivitas seksual setara dengan 4 menit dari protokol *Bruce treadmill*.

Gambar 4. Algoritma untuk menentukan terapi DE berdasarkan risiko kardiovaskular (berdasarkan Konsensus Princeton ke-3)⁶¹

2.4.4.3 Kategori Risiko Tinggi

Pasien berisiko tinggi memiliki kondisi jantung yang cukup parah dan/atau tidak stabil sehingga aktivitas seksual dapat membawa risiko yang signifikan. Sebagian besar pasien berisiko tinggi memiliki gejala penyakit jantung sedang hingga berat. Individu berisiko tinggi harus dirujuk untuk pemeriksaan jantung

dan pengobatan. Aktivitas seksual harus dihentikan sampai kondisi jantung stabil dengan pengobatan, atau berdasarkan keputusan oleh ahli jantung dan/atau dokter penyakit dalam bahwa aman untuk melanjutkan aktivitas seksual.¹¹

2.5 Diagnosis - Pemeriksaan Lanjutan

Sebagian besar pasien DE dapat didiagnosis berdasarkan riwayat medis dan seksual mereka; sebaliknya, beberapa pasien mungkin memerlukan tes diagnostik khusus.

2.5.1 Nocturnal Penile Tumescence and Rigidity Test

Nocturnal penile tumescence and rigidity test (NPTR) menggunakan perangkat pemantauan nokturnal yang mengukur jumlah episode ereksi, *tumescence*, rigiditas penis maksimal, dan durasi ereksi nokturnal. Penilaian NPTR harus dilakukan setidaknya pada dua malam terpisah. Mekanisme ereksi ditunjukkan dengan kejadian ereksi dengan minimal 60% rigiditas yang terekam di ujung penis dan berlangsung selama >10 menit.⁶⁴ NPTR adalah modalitas pemeriksaan yang objektif, efektif, dan mudah digunakan untuk membedakan antara DE organik dan psikogenik (pasien dengan DE psikogenik biasanya memiliki temuan normal dalam tes NPTR). Hal ini dibuktikan salah satunya berdasarkan studi di Indonesia terhadap 34 pria dengan DE yang menunjukkan bahwa peningkatan diameter penis secara signifikan lebih rendah pada DE organik dibanding psikogenik dari pemeriksaan NPTR.³ Meskipun NPTR memiliki banyak keunggulan, banyak faktor lain (misalnya, situasional) dapat membatasi penggunaan rutinnnya untuk tujuan diagnostik.⁶⁶

2.5.2 Tes injeksi intrakavernosa

Tes injeksi intrakavernosa (*intracavernous injection* [ICI]) memberikan informasi yang terbatas tentang status vaskular. Hasil positif adalah bila ereksi dalam 10 menit setelah ICI dan berlangsung selama 30 menit.⁶⁷ Secara keseluruhan, tes ini tidak dapat disimpulkan sebagai prosedur diagnostik dan studi Doppler dupleks pada penis harus diminta, jika diperlukan secara klinis.

2.5.3 Dynamic duplex ultrasound pada penis

Dynamic duplex ultrasound (US) penis adalah tes diagnostik yang secara khusus mempelajari patofisiologi hemodinamik fungsi ereksi. Oleh karena itu,

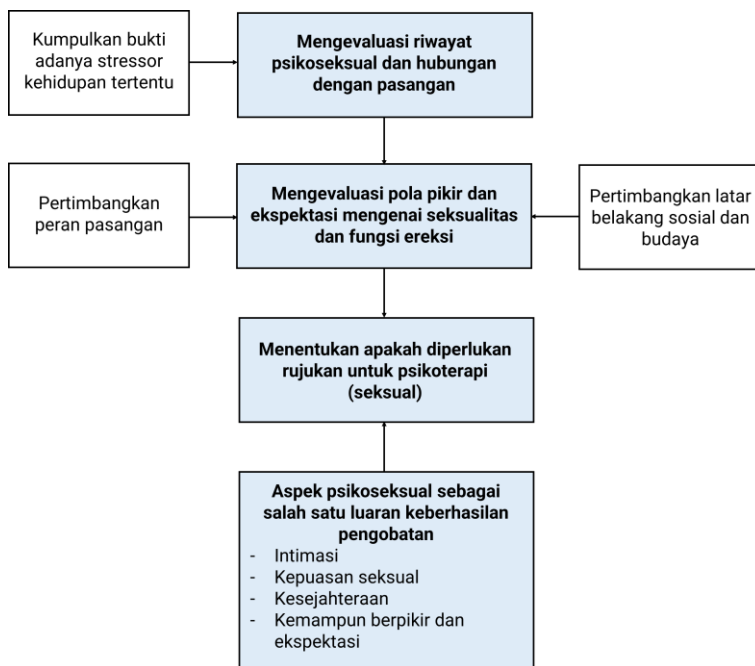
dalam praktik klinis, pemeriksaan ini biasanya diterapkan pada kondisi di mana potensi etiologi vaskulogenik dari DE (misalnya, diabetes mellitus, transplantasi ginjal, beberapa faktor risiko CV bersamaan dan/atau penyakit pembuluh darah perifer, dan respon yang buruk terhadap terapi oral) dicurigai. *Peak systolic blood flow* >30 cm/s, *end-diastolic velocity* <3 cm/s dan indeks resistensi >0,8 dianggap normal.⁶⁸⁻⁶⁹ Pemeriksaan dupleks ultrasonografi sebagai studi hemodinamik mungkin lebih baik dalam menyesuaikan terapi untuk DE, seperti pengobatan *low-intensity shock wave treatment* (LI-SWT) pada pria dengan DE vaskulogenik.⁷⁰ Investigasi vaskular lebih lanjut tidak diperlukan jika pemeriksaan ultrasonografi dupleks normal.

2.5.4 Arteriografi dan *dynamic infusion cavernosometry* atau *cavernosography*

Arteriografi pudenda dilakukan hanya pada pasien yang dipertimbangkan untuk revaskularisasi penis.⁷¹ Studi terbaru menganjurkan penggunaan *computed tomography* (CT) *angiography* sebagai prosedur diagnostik sebelum angioplasti arteri penis untuk pasien dengan DE dan stenosis arteri penis terisolasi.⁷² Saat ini, kavernosometri atau kavernosografi merupakan modalitas yang jarang digunakan untuk mendiagnosis DE venogenik.

2.5.5 Penilaian psikopatologis dan psikososial

Masalah kesehatan mental dan tekanan psikologis sering terjadi bersamaan dengan DE.⁷³ Penilaian psikoseksual dalam kasus DE termasuk wawancara klinis. Dokter diharapkan mengumpulkan informasi tentang gejala psikopatologis individu, stresor, dinamika hubungan, dan sumber gangguan kognitif.⁷⁴ Selain itu, skala pengukuran seperti *Brief Symptom Inventory* untuk mengukur gejala psikopatologi, *Sexual Dysfunctional Beliefs Questionnaire* atau *Sexual Modes Questionnaire* untuk mengukur disfungsi kognitif pada pria.¹¹



Gambar 5. Penilaian psikopatologis dan psikososial

Tabel 23. Indikasi uji diagnostik spesifik untuk DE

DE primer (tidak disebabkan oleh penyakit organik yang didapat atau gangguan psikogenik)
Pasien muda dengan riwayat trauma panggul atau perineum, yang dapat memperoleh manfaat dari revaskularisasi atau angioplasti
Pasien dengan kelainan bentuk penis yang mungkin memerlukan koreksi bedah (misalnya, penyakit Peyronie dan kelengkungan penis bawaan)
Pasien dengan gangguan kejiwaan atau psikoseksual yang kompleks.
Pasien dengan gangguan endokrin kompleks
Atas permintaan pasien atau pasangannya
Alasan mediko-legal (misalnya, implantasi protesis penis untuk mendokumentasikan DE stadium akhir, dan pelecehan seksual)

Tabel 24. Uji diagnostik spesifik untuk DE

<i>Nocturnal Penile Tumescence and Rigidity</i> menggunakan Rigiscan®
Pemeriksaan vaskular <ul style="list-style-type: none"> - <i>Intracavernous vasoactive drug injection</i> - <i>Penile dynamic duplex ultrasonography</i> - <i>Penile dynamic infusion cavernosometry and cavernosography</i> - <i>Internal pudendal arteriography</i>
Pemeriksaan endokrinologi khusus
Evaluasi psiko-diagnostik khusus

Tabel 25. Rekomendasi evaluasi dan diagnosis DE

Rekomendasi	Derajat rekomendasi
Lakukan anamnesis riwayat medis dan seksual yang komprehensif pada setiap pasien yang mengalami DE. Pertimbangkan perkembangan psikoseksual, termasuk stresor kehidupan, aspek budaya, dan gaya berpikir/kognitif pasien terkait performa seksualnya.	Kuat
Gunakan kuesioner tervalidasi terkait DE untuk menilai semua domain fungsi seksual (misalnya, IIEF) dan efek dari modalitas pengobatan tertentu.	Kuat
Sertakan pemeriksaan fisik terfokus dalam penilaian awal pria dengan DE untuk mengidentifikasi kondisi medis yang mendasari, komorbiditas, dan kelainan genital yang mungkin terkait dengan DE.	Kuat
Lakukan pemeriksaan laboratorium rutin, termasuk profil glukosa dan lipid serta testosteron total, untuk mengidentifikasi dan menatalaksana faktor risiko dan faktor gaya hidup yang dapat dimodifikasi.	Kuat
Sertakan tes diagnostik khusus dalam evaluasi awal DE bila terdapat indikasi.	Kuat
Pria harus diedukasi bahwa disfungsi ereksi dapat merupakan salah satu penanda masalah kardiovaskular dan masalah kesehatan lain sehingga memerlukan pemeriksaan dan penanganan.	Kuat

2.6 Tata Laksana Disfungsi Ereksi

2.6.1 Edukasi Pasien - Konsultasi dan Rujukan

Pemberian edukasi seringkali merupakan pendekatan pertama untuk keluhan seksual, dan terdiri dari memberitahu pasien tentang proses psikologis dan fisiologis yang terlibat dalam respons seksual individu, dengan cara yang dapat dipahami pasien. Pendekatan tingkat pertama ini telah terbukti mendukung kepuasan seksual pada pria dengan DE.⁷⁵ Oleh karena itu, konsultasi dengan pasien harus mencakup diskusi tentang harapan dan kebutuhan pasien dan pasangan seksualnya. Itu juga harus meninjau pemahaman pasien dan pasangan tentang DE dan hasil tes diagnostik, dan memberikan alasan untuk pemilihan pengobatan.⁷⁶ Edukasi pasien dan pasangan merupakan bagian penting dari manajemen DE,^{76,77} dan dapat mencegah informasi tidak akurat yang dapat menjadi inti dari masalah psikologis yang mendasari DE.

2.6.2 Pilihan Terapi

Algoritma tata laksana DE saat ini dibuat sebagai alternatif dari algoritma yang menggunakan konsep terapi 3 lini, untuk lebih menyesuaikan terapi dengan tingkat invasi, keamanan, dan efektivitas yang berbeda dan menyesuaikan harapan pasien. Dalam hal ini, pasien harus sepenuhnya dikonseling sehubungan dengan semua modalitas terapi yang tersedia.

Disfungsi ereksi dapat dikaitkan dengan faktor risiko yang dapat dimodifikasi, termasuk gaya hidup atau obat-obatan. Faktor-faktor ini dapat dimodifikasi baik sebelum, atau pada saat yang sama, terapi DE diberikan. Demikian pula, DE dengan kondisi komorbid yang mendasari (misalnya, gangguan endokrin dan gangguan metabolisme seperti diabetes, dan beberapa masalah kardiovaskular seperti hipertensi) harus selalu dikontrol dengan baik sebagai langkah pertama pengobatan DE. Manfaat potensial klinis utama dari perubahan gaya hidup dapat dicapai pada pria dengan komorbid kardiovaskular tertentu atau gangguan metabolisme, seperti diabetes atau hipertensi.⁷⁸

Perlu dipahami bahwa, DE dapat berhasil diobati dengan pilihan terapi saat ini, tetapi tidak dapat disembuhkan. Satu-satunya pengecualian adalah DE psikogenik, DE arteriogenik pasca-trauma pada pasien muda, dan penyebab hormonal (misalnya, hipogonadisme) yang berpotensi dapat disembuhkan.¹¹ Karena Sebagian besar DE tidak diobati dengan pilihan terapi yang spesifik

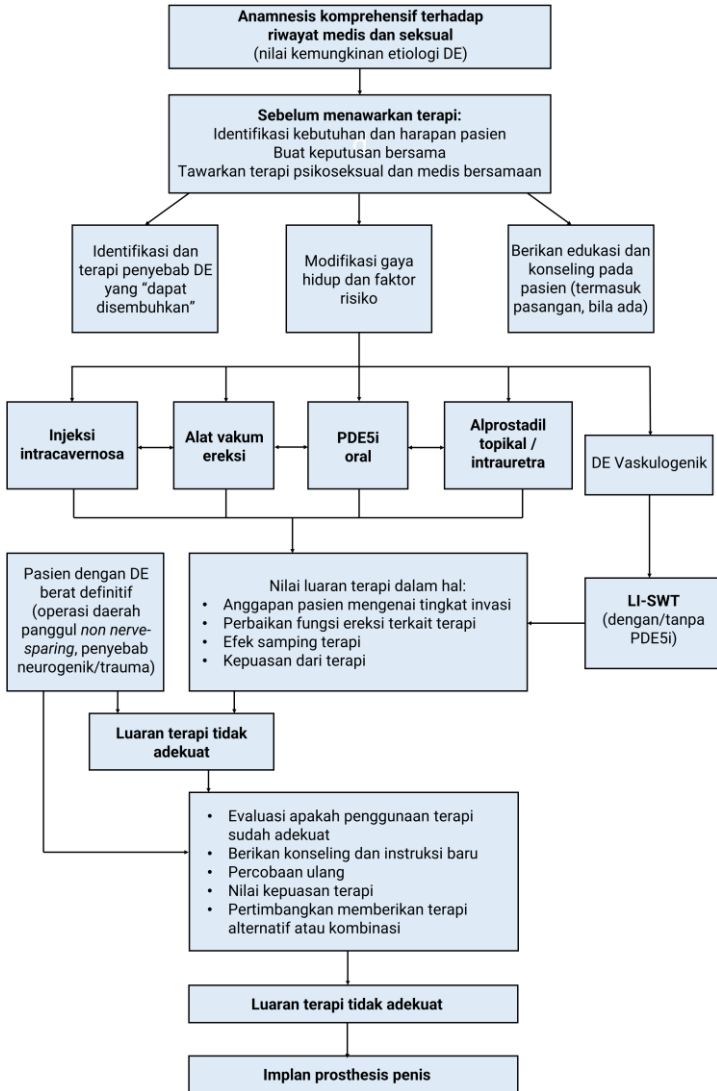
untuk penyebab, maka strategi tata laksana bergantung dengan tingkat invasi terapi, efektivitas, keamanan, biaya, serta preferensi pasien.⁷⁶ Sebuah tinjauan sistematis menunjukkan tingkat putus pengobatan yang konsisten untuk semua pilihan terapi yang tersedia (4,4-76% untuk PDE5i; 18,6-79,9% untuk ICI; 32-69,2% untuk suppositoria uretra; dan 30% untuk prostesis penis). Ekspektasi pria tentang pengobatan DE, ketidakefektifan terapi, efek samping, kualitas senggama dan biaya pengobatan adalah hambatan paling umum untuk penggunaan pengobatan yang sebenarnya.⁷⁹

2.6.2.1 Medikamentosa

Terdapat empat PDE5i selektif yang poten untuk terapi DE, meskipun saat ini yang tersedia di Indonesia hanya tiga yaitu sildenafil, tadalafil, dan vardenafil. PDE5i mengkatalisis hidrolisis *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) di jaringan kavernosa; cGMP terlibat dalam jalur pensinyalan intraseluler otot polos kavernosa. Akumulasi cGMP menggerakkan kaskade peristiwa di tingkat intraseluler, yang menyebabkan hilangnya tonus pembuluh darah penis (terjadi dilatasi) dengan menurunkan Ca^{2+} sitosol. *Nitric oxide* memiliki peran penting dalam pembentukan cGMP, relaksasi otot polos korpus kavernosa, dan ereksi penis.⁸⁰ Mekanisme ini menyebabkan peningkatan aliran darah arteri sehingga terjadi kompresi pleksus vena sub tunika yang diikuti dengan ereksi.⁸¹ PDE5i membutuhkan rangsangan seksual untuk memfasilitasi ereksi. Efektivitas pengobatan didefinisikan sebagai mampu mencapai ereksi, dengan rigiditas yang cukup untuk mencapai hubungan seksual yang memuaskan.

Sildenafil

Sildenafil diluncurkan pada tahun 1998 dan merupakan PDE5i pertama yang tersedia. Sildenafil tersedia dalam dosis 25, 50 dan 100 mg. Dosis awal yang dianjurkan adalah 50 mg dan harus disesuaikan dengan respon pasien dan efek samping. Sildenafil efektif 30-60 menit setelah pemberian.⁸² Efikasi sildenafil dapat dipertahankan hingga 12 jam namun berkurang setelah makan berat dan berlemak karena penyerapan yang tertunda.⁸³ Efek samping umumnya bersifat ringan dan dapat sembuh sendiri.^{84,85}



Gambar 6. Algoritma penatalaksanaan DE

Setelah 24 minggu, peningkatan ereksi dilaporkan pada 56%, 77% dan 84% populasi DE umum yang mengonsumsi masing-masing 25, 50 dan 100 mg sildenafil, dibandingkan dengan 25% pria yang menggunakan plasebo.⁸⁶ Sildenafil secara signifikan meningkatkan skor IIEF, *sexual encounter profile question 2* dan 3(SEP2 dan SEP3), serta *General Assessment Questionnaire (GAQ)*. Sildenafil efektif di hampir setiap subkelompok pasien dengan DE tanpa memandang usia.⁸⁷ Baru-baru ini, sediaan *orodispersible tablet (ODT)* sildenafil sitrat dengan dosis 50 mg telah dikembangkan, terutama untuk pasien yang mengalami kesulitan menelan bentuk sediaan padat.

Tadalafil

Tadalafil terdaftar untuk pengobatan DE pada Februari 2003 dan efektif mulai 30 menit setelah pemberian dengan puncak setelah sekitar 2 jam.⁸⁸ Efek tadalafil dapat dipertahankan hingga 36 jam dan tidak terpengaruh oleh makanan.^{88,89} Biasanya, tadalafil diberikan dalam dosis *on-demand* 10 dan 20 mg atau dosis harian 5 mg. Dosis awal *on-demand* yang direkomendasikan adalah 10 mg dan harus disesuaikan dengan respon pasien dan efek samping.^{88,90} Efek samping umumnya bersifat ringan dan dapat sembuh sendiri dengan penggunaan terus menerus.

Dalam sebuah studi, peningkatan ereksi dilaporkan oleh 67% dan 81% pria dengan DE yang masing-masing mengonsumsi 10 dan 20 mg tadalafil, dibandingkan dengan 35% pria dengan plasebo setelah 12 minggu terapi.⁸⁸ Tadalafil secara signifikan meningkatkan skor pasien untuk IIEF, SEP2, SEP3, dan GAQ dan kepuasan pengobatan.⁸⁸ Efikasi tadalafil telah terbukti di hampir setiap pasien dengan DE, termasuk sub kelompok yang sulit diobati (misalnya, DM).⁹¹ Tadalafil juga telah terbukti memiliki manfaat klinis pada ejakulasi dan fungsi orgasme pada pasien DE.⁹² Bila dibandingkan, tadalafil harian menunjukkan perbaikan disfungsi ereksi lebih baik dibanding penggunaan *on-demand* berdasarkan hasil tinjauan sistematis dan meta-analisis terhadap 4 studi yang mencakup 1,035 subjek pria dengan disfungsi ereksi.⁹³

Tadalafil harian 5 mg juga dapat digunakan sebagai monoterapi pada pria dengan LUTS terkait BPH, karena kemampuannya untuk memperbaiki gejala LUTS secara signifikan.⁹⁴ Oleh karena itu, penggunaannya dapat dipertimbangkan baik pada pasien dengan DE saja maupun pada pasien yang juga mengeluhkan LUTS bersamaan, dan ingin mendapatkan manfaat dari terapi tunggal.⁹⁵ Data telah mengkonfirmasi bahwa 40% pria berusia > 45 tahun

dengan DE dan LUTS/BPH mengalami perbaikan gejala pasca penggunaan tadalafil 5 mg sekali sehari selama 12 minggu.⁹⁶ Tidak ada data lebih dari 12 bulan yang tersedia dalam hal efikasi dan keamanan penggunaan tadalafil 5 mg setiap hari sebagai terapi kombinasi untuk DE dan LUTS.

Vardenafil

Vardenafil tersedia secara komersial pada Maret 2003 dan efektif mulai 30 menit setelah pemberian, dengan satu dari tiga pasien mencapai ereksi yang memuaskan dalam waktu 15 menit.^{97,98} Efeknya berkurang dengan makanan berat dan berlemak. Dosis 5, 10 dan 20 mg telah disetujui untuk terapi DE *on-demand*. Dosis awal yang dianjurkan adalah 10 mg dan harus disesuaikan dengan respon pasien dan efek samping. Efek samping umumnya bersifat ringan dan dapat sembuh sendiri dengan penggunaan terus menerus.⁹⁹ Setelah 12 minggu, peningkatan ereksi dilaporkan oleh 66%, 76% dan 80% pria dengan DE yang mengonsumsi vardenafil 5, 10 dan 20 mg, masing-masing, dibandingkan dengan 30% pria yang menggunakan plasebo.^{99,100} Vardenafil secara signifikan meningkatkan skor pasien untuk IIEF, SEP2, SEP3, dan GAQ dan kepuasan pengobatan, termasuk pada populasi pria Asia.¹⁰¹

Efikasi vardenafil terbukti pada setiap subkelompok pasien DE, termasuk sub kelompok yang sulit diobati (misalnya, DM). Sediaan vardenafil ODT juga tersedia.¹⁰⁰ Secara keseluruhan, sediaan ODT menawarkan kenyamanan yang lebih baik dan mungkin lebih disukai oleh pasien. Adapun ODT, penyerapan tidak terkait dengan asupan makanan dan mereka menunjukkan bioavailabilitas yang lebih baik dibandingkan dengan *film-coated tablet*. Efektivitas vardenafil ODT telah dibuktikan dalam beberapa uji klinis acak terkontrol dan tampaknya tidak berbeda dari sediaan biasa.¹⁰²

Avanafil

Avanafil adalah PDE5i yang sangat selektif yang tersedia secara komersial di dunia pada tahun 2013, meski demikian avanafil belum tersedia di Indonesia untuk saat ini.¹⁰³ Avanafil lebih selektif terhadap PDE5 dibandingkan dengan sub tipe PDE lainnya, sehingga dapat meminimalisir efek samping (walaupun perbandingan *head-to-head* belum tersedia).¹⁰⁴ Dosis 50, 100 dan 200 mg telah disetujui untuk pengobatan DE.¹⁰³ Dosis awal yang dianjurkan adalah 100 mg diminum sesuai kebutuhan 15-30 menit sebelum aktivitas seksual dan dosis dapat disesuaikan sesuai dengan efikasi dan keamanan.¹⁰³ Pada populasi

umum dengan DE, persentase rata-rata hubungan seksual yang memuaskan adalah sekitar 47%, 58% dan 59% untuk masing-masing kelompok 50, 100 dan 200 mg, dibandingkan dengan ~28% untuk plasebo.¹⁰³

Data dari upaya seksual yang dilakukan dalam 15 menit pengobatan menunjukkan upaya yang berhasil pada 64%, 67% dan 71% kasus yang diobati dengan avanafil 50, 100 dan 200 mg, masing-masing. Penyesuaian dosis tidak diperlukan berdasarkan fungsi ginjal, fungsi hati, usia atau jenis kelamin. Efek samping avanafil umumnya bersifat ringan.¹⁰³ Avanafil secara signifikan meningkatkan skor pasien untuk IIEF, SEP2, SEP3 dan GAQ, dengan hubungan dosis-respons yang jelas.¹⁰⁵ Pemberian dengan makanan dapat menunda timbulnya efek dibandingkan dengan pemberian dalam keadaan puasa tetapi avanafil dapat dikonsumsi dengan atau tanpa makanan.¹⁰⁵ Efikasi avanafil pada banyak kelompok pasien DE, termasuk sub kelompok yang sulit diobati (misalnya, DM). 36,4% (28 dari 77) upaya seksual (SEP3) pada <15 menit berhasil dengan avanafil vs 4,5% (2 dari 44) setelah plasebo ($P<0,01$).¹⁰⁶ Sebuah meta-analisis baru-baru ini menegaskan bahwa avanafil memiliki khasiat yang sebanding dengan sildenafil, vardenafil dan tadalafil.¹⁰⁵

Pilihan atau Preferensi PDE5i

Sampai saat ini, tidak ada data yang tersedia dari studi multisenter *double*- atau *triple-blind* yang membandingkan efektivitas dan/atau preferensi pasien untuk PDE5i. Pilihan obat tergantung pada frekuensi senggama (penggunaan sesekali atau terapi teratur, 3-4 kali seminggu) dan pengalaman pribadi pasien. Pasien perlu mengetahui apakah suatu obat bersifat *short-acting* atau *long-acting*, kemungkinan kerugiannya, dan bagaimana cara menggunakannya. Meta-analisis menunjukkan bahwa pasien DE yang memprioritaskan efikasi sebaiknya menggunakan sildenafil 50 mg sedangkan bagi yang membutuhkan keamanan dapat memulai dengan tadalafil 10 mg atau udenafil 100 mg (namun, udenafil 100 mg belum disetujui oleh FDA dan tidak tersedia di Indonesia).¹⁰⁷ Hasil uji klinis lain menunjukkan bahwa tadalafil 5 mg sekali sehari dapat meningkatkan fungsi ereksi di antara pria yang memiliki respons parsial terhadap terapi PDE5i *on-demand*.¹⁰⁸

Penggunaan PDE5i Jangka Panjang

Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa penggunaan PDE5i kronis dapat mencegah secara signifikan perubahan struktural intrakavernosa yang

disebabkan oleh usia, diabetes, atau kerusakan akibat operasi.¹⁰⁹⁻¹¹⁰ Pada manusia, uji klinis menunjukkan bahwa tidak ada efek menguntungkan secara klinis pada disfungsi endotel yang diukur dengan pelebaran aliran darah yang berasal dari penggunaan tadalafil harian bila dibandingkan dengan plasebo.¹¹¹

Pada tahun 2007, tadalafil 2,5 dan 5 mg/hari disetujui untuk pengobatan DE. Pengobatan sekali sehari dengan tadalafil 2,5 atau 5 mg mungkin dianggap sesuai, berdasarkan pilihan pasien dan penilaian dokter. Pada pasien ini, dosis yang dianjurkan adalah 5 mg, diminum sekali sehari kira-kira pada waktu yang sama. Secara keseluruhan, tadalafil, 5 mg sekali sehari, memberikan alternatif untuk pasangan yang lebih memilih aktivitas seksual spontan daripada terjadwal atau yang mengantisipasi aktivitas seksual yang sering. Secara keseluruhan, pengobatan dengan tadalafil 5 mg sekali sehari pada pria dengan DE dengan berbagai tingkat keparahan dapat ditoleransi dengan baik dan efektif.¹¹² Kesesuaian penggunaan terapi harian secara terus-menerus dan jangka panjang harus dinilai ulang secara berkala.^{112,113}

Tabel 26. Ringkasan farmakokinetik PDE5i

	Sildenafil, 100 mg	Tadalafil, 20 mg	Vardenafil 20 mg	Avanafil, 20 mg*
Cmaks	560 µg/L	378 µg/L	18,7 µg/L	5,2 µg/L
Tmaks (median)	0,8-1 jam	2 jam	0,9 jam	0,5-0,75 jam
T1/2	2,6-3,7 jam	17,5 jam	3,9 jam	6-17 jam
Area under curve	1.685 µg.jam/L	8.066 µg.jam/L	56,8 µg.jam/L	11,6 µg.jam/L
Protein binding	96%	94%	94%	99%
Bio- availability	41%	NA	15%	8-10%
Efek Samping				
Sakit kepala	12,8%	14,5%	16%	9,3%
Flushing	10,4%	4,1%	12%	3,7%
Dispepsia	4,6%	12,3%	4%	luar biasa
Hidung tersumbat	1,1%	4,3%	10%	1,9%

Pusing	1,2%	2,3%	2%	0,6%
Penglihatan tidak normal	1,9%		<2%	Tidak ada
Nyeri punggung		6,5%		<2%
Myalgia		5,7%		<2%

*Saat ini belum tersedia di Indonesia

Keamanan PDE5i

Hasil uji klinis untuk keempat PDE5i menunjukkan tidak ada peningkatan angka infark miokard pada pasien yang menerima PDE5i.¹¹⁴ Penggunaan kronis atau *on demand* dapat ditoleransi dengan baik dengan profil keamanan yang serupa. Pemberian PDE5i pada pasien dengan penyakit kardiovaskular atau pada mereka dengan risiko kardiovaskular tinggi harus didasarkan pada rekomendasi dari Konsensus Princeton ke-3.

Kontraindikasi PDE5i

Kontraindikasi absolut terhadap PDE5i adalah penggunaan segala bentuk nitrat organik (misalnya, nitroglicerine, isosorbide mononitrate, dan isosorbide dinitrate) atau donor NO (misalnya, sediaan nitrate lain yang digunakan untuk mengobati angina, serta amil nitrite atau amil nitrate). Terdapat risiko penurunan tekanan darah yang tidak terduga dan gejala hipotensi. Durasi interaksi antara nitrate organik dan PDE5i tergantung pada PDE5i dan nitrate yang digunakan. Pada pasien mengalami nyeri dada setelah sebelumnya mengkonsumsi PDE5i, nitroglicerine harus ditahan setidaknya selama 24 jam jika sildenafil (dan mungkin juga vardenafil) digunakan (waktu paruh, 4 jam), atau setidaknya 48 jam jika tadalafil digunakan (waktu paruh, 17,5 jam), dan tidak kurang dari 12 jam jika avanafil digunakan (waktu paruh, 6-17 jam).¹¹⁵ Penggunaan nicorandil dan PDE5i secara bersamaan juga merupakan kontraindikasi.

Interaksi PDE5i dengan Obat Antihipertensi

Penggunaan bersama PDE5i dengan obat antihipertensi dapat menyebabkan sedikit penurunan tekanan darah tambahan, yang biasanya minor. Secara umum, profil efek samping dari PDE5i tidak diperparah dengan penggunaan obat antihipertensi, bahkan ketika pasien menggunakan beberapa obat antihipertensi.¹¹⁶

Interaksi *Alpha-blocker*

Tadalafil 5 mg saat ini merupakan satu-satunya obat untuk pengobatan DE dan LUTS dengan bukti level 1 yang mengkonfirmasi efikasi yang baik dalam menghilangkan gejala LUTS dan meningkatkan fungsi ereksi.⁹⁵ Dengan demikian, tadalafil harus dipertimbangkan pada pasien yang menderita LUTS ringan sampai sedang terkait dengan DE, baik sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan *alpha-blocker*. Mengingat kedua obat tersebut merupakan vasodilator dengan potensi risiko hipotensi, meta-analisis baru-baru ini menyimpulkan bahwa pengobatan bersamaan dengan beta-blocker [baik non-uroselektif (misalnya, terazosin dan doxazosin) dan uro-selektif (misalnya, alfuzosin, tamsulosin dan silodosin)] dan PDE5i dapat menyebabkan perubahan parameter hemodinamik, tetapi tidak meningkatkan tingkat efek samping akibat hipotensi.¹¹⁷ Oleh karena itu, saat ini tidak ada batasan dalam penggunaan simultan *alpha-blocker* dan PDE5i, memprioritaskan penggunaan obat uro-selektif untuk lebih meminimalkan risiko pusing atau efek samping lainnya, termasuk hipotensi.

Penyesuaian Dosis PDE5i

Obat yang menghambat jalur CYP34A, menghambat pemecahan metabolisme PDE5i, sehingga meningkatkan kadar PDE5i dalam darah (misalnya, ketoconazole, ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, saquinavir dan telithromycin). Oleh karena itu, dosis PDE5i yang lebih rendah diperlukan. Namun, agen lain, seperti rifampisin, fenobarbital, fenitoin, dan karbamazepin, dapat menginduksi CYP3A4 dan meningkatkan pemecahan PDE5i, sehingga diperlukan dosis PDE5i yang lebih tinggi. Disfungsi ginjal atau hati yang parah mungkin memerlukan penyesuaian dosis.¹¹

Penatalaksanaan PDE5i *non-responder*

Dua alasan utama mengapa pasien tidak respon terhadap PDE5i adalah penggunaan obat yang salah atau kurangnya efektivitas. Data menunjukkan bahwa percobaan yang memadai seharusnya melibatkan setidaknya enam percobaan aktivitas seksual dengan obat tertentu.¹¹⁸ Penatalaksanaan *non-responder* tergantung pada penyebab yang mendasari.¹¹⁹ Periksa apakah obat telah diresepkan dengan benar dan digunakan dengan benar. Alasan utama

mengapa pasien gagal menggunakan obat mereka dengan benar adalah konseling yang tidak memadai dari dokter. Penyebab paling umum dari penggunaan obat yang salah adalah: i) tidak rangsangan seksual yang cukup; ii) dosis tidak sesuai; dan, iii) interval waktu antara meminum obat dan melakukan hubungan seksual tidak adekuat. Periksa juga apakah pasien telah menggunakan obat berlisensi karena ada banyak obat palsu yang mengatasnamakan PDE5i. Jumlah obat aktif dalam obat-obatan ini sangat bervariasi dan penting untuk memeriksa bagaimana dan dari sumber mana pasien memperoleh pengobatannya.

Sebuah studi di Indonesia tahun 2013 dilakukan untuk menilai banyaknya sildenafil palsu di beberapa kota besar di Indonesia. Dari 518 tablet sildenafil yang dibeli secara acak dari apotek, toko obat, penjual obat jalanan, serta situs web untuk diperiksa keasliannya dengan analisis spektrum infra merah. Dari hasil analisis didapatkan sebanyak 45% merupakan sildenafil palsu dengan kandungan sildenafil berkisar antara 24 sampai 157 mg per 100 mg obat. Oleh sebab itu, sangat penting untuk membeli obat di toko obat yang terpercaya.¹²⁰

Studi menunjukkan bahwa pasien dengan hipogonadisme yang tidak merespons PDE5i dapat meningkatkan respons mereka terhadap PDE5i setelah memulai terapi testosteron.¹²¹ Oleh karena itu, sebagian besar pasien DE pertama-tama akan diberi resep PDE5i, yang biasanya efektif; namun, jika terdapat kriteria diagnostik sugestif untuk defisiensi testosteron, terapi testosteron mungkin lebih tepat bahkan pada pasien DE.

Modifikasi faktor risiko lain mungkin juga bermanfaat, seperti yang telah dibahas sebelumnya. Dalam kasus pasien DE yang refrakter, kompleks, atau sulit diobati, terapi kombinasi harus dipertimbangkan sebagai pendekatan lini pertama. Meskipun data yang tersedia masih terbatas, menggabungkan PDE5i dengan agen antioksidan, LI-SWT atau perangkat vakum ereksi meningkatkan efikasi, tanpa peningkatan efek samping yang signifikan.¹²² Demikian pula, hubungan tadalafil harian dengan PDE5i kerja pendek (seperti sildenafil) mengarah pada hasil yang lebih baik, tanpa peningkatan efek samping yang signifikan.¹²³

2.6.2.2 Alprostadil Topikal/Intrauretra

Agen vasoaktif alprostadil dapat diberikan secara intrauretra dengan dua sediaan yang berbeda, namun obat ini belum tersedia di Indonesia. Metode pemberian pertama adalah topikal, menggunakan krim yang dapat

memfasilitasi penyerapan alprostadil (200 dan 300 µg) melalui meatus uretra.¹²⁴ Dengan data klinis masih terbatas, perbaikan yang signifikan dibandingkan dengan plasebo dicatat untuk skor domain IIEF-EF, SEP2 dan SEP3 dalam rentang luas pasien dengan DE ringan sampai berat.¹²⁵ Efek samping termasuk eritema penis, penis terbakar, dan nyeri yang biasanya hilang dalam 2 jam setelah aplikasi. Efek samping sistemik jarang terjadi. Alprostadil topikal (VITAROS™) dengan dosis 300 µg tersedia di beberapa negara Eropa.

Metode pengobatan kedua adalah dengan sediaan spesifik alprostadil intra-uretra (125-1000 µg) (MUSE™). Ereksi yang cukup untuk berhubungan seksual dicapai pada 30-65,9% pasien. Secara keseluruhan, efek samping yang paling umum adalah nyeri lokal (29-41%) dan pusing dengan kemungkinan hipotensi (1,9-14%). Fibrosis penis dan priapismus jarang terjadi (<1%). Perdarahan uretra (5%) dan infeksi saluran kemih (0,2%) adalah efek samping yang berhubungan dengan cara pemberian. Pemberian alprostadil intrauretra memberikan alternatif untuk ICI pada pasien yang lebih memilih pengobatan yang kurang invasif, meskipun efektivitas lebih rendah.

2.6.2.3 Intervensi dan Terapi Psikososial

Intervensi psikososial dan *cognitive-behavioral therapy* (CBT) ditujukan untuk mengubah pola kognitif dan perilaku disfungsi yang memengaruhi DE, dan meningkatkan penyesuaian selama gangguan. Beberapa tekniknya termasuk mengidentifikasi pemicu kesulitan ereksi sebelumnya, restrukturisasi pola kognitif, mempelajari keterampilan mengatasi kesulitan ereksi dan gejala emosional, meningkatkan keterampilan komunikasi dengan pasangan, dan pencegahan kekambuhan. Pendekatan CBT dikombinasikan dengan perawatan medis untuk DE dianggap sebagai terapi empiris untuk prosedur yang optimal.¹²⁶ Oleh sebab itu, pada pria dengan DE bila diperlukan dapat dikonsulkan ke ahli psikiatri.

2.6.2.4 Terapi Hormonal

Konsultasi ke ahli endokrinologi diperlukan dalam mengelola pasien dengan kelainan hormonal atau endokrinopati tertentu. Hipogonadisme dapat disebabkan oleh kegagalan testis primer atau sekunder akibat hipofisis/penyebab hipotalamus (misalnya tumor hipofisis fungsional yang mengakibatkan hiperprolaktinemia).¹²⁷ Ketika diindikasikan secara klinis¹²⁸,

terapi testosteron dapat dipertimbangkan untuk pria dengan kadar testosteron rendah yang disertai dengan keluhan seksual. Penjelasan lebih lengkap mengenai hipogonadisme atau terapi hormonal dapat merujuk pada Bab Hipogonadisme Panduan Disfungsi Seksual Pria.

2.6.2.5 Alat Vakum Ereksi

Alat vakum ereksi (*vacuum erection device* [VED]) menyebabkan pembengkakan pasif korpus kavernosum, dengan cincin konstriksi yang ditempatkan di dasar penis untuk menahan darah di dalam korpus. Efektivitas alat vakum dalam mencapai kepuasan ereksi untuk hubungan seksual adalah setinggi 90%, terlepas dari penyebab DE dan tingkat kepuasan berkisar antara 27% dan 94%.^{129,130}

Efek samping yang paling umum termasuk nyeri, ketidakmampuan untuk ejakulasi, *petechiae*, memar, dan mati rasa.¹³⁰ Efek samping serius (nekrosis kulit) dapat dihindari jika pasien melepaskan cincin konstriksi dalam waktu 30 menit. Alat vakum ereksi dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan perdarahan atau terapi antikoagulan. Kebanyakan pria menghentikan penggunaan vakum ereksi dalam waktu 3 bulan.¹¹

Alat vakum dapat menjadi terapi pilihan pada pasien yang lebih tua dengan hubungan seksual yang jarang dan penyakit komorbid sehingga membutuhkan manajemen DE non-invasif dan bebas obat.^{129,130}

2.6.2.6 Terapi ICI

Pemberian obat vasoaktif intrakavernosa adalah penanganan medis pertama yang diperkenalkan untuk DE.¹³¹

2.6.2.6.1 Alprostadil

Alprostadil (Caverject™, Edex/Viridal™) adalah obat pertama dan satu-satunya yang disetujui untuk pengobatan DE intrakavernosa. Alprostadil intrakavernosa paling efektif sebagai monoterapi dengan dosis 5-40 µg. Ereksi muncul setelah 5-15 menit pasca injeksi. Tingkat efektivitas alprostadil intrakavernosa > 70% telah ditemukan pada populasi DE umum, serta pada sub kelompok pasien (misalnya, pria dengan diabetes atau penyakit kardiovaskular), dengan tingkat kepuasan yang dilaporkan 87-93,5% pada pasien dan 86-90,3% pada pasangan setelah injeksi.

Komplikasi alprostadil intrakavernosa meliputi nyeri penis (50% pasien melaporkan nyeri hanya setelah 11% dari total suntikan), ereksi yang terlalu lama dan tidak diinginkan (5%), priapismus (1%), dan fibrosis (2%). Nyeri biasanya sembuh sendiri setelah penggunaan jangka panjang dan dapat dikurangi dengan anestesi lokal.¹¹ Fibrosis juga dapat terjadi pada korpus kavernosa (dari hematoma kecil) maupun pada tunika. Efek samping sistemik jarang terjadi; yang paling umum adalah hipotensi ringan, terutama bila menggunakan dosis yang lebih tinggi. Kontraindikasi meliputi pria dengan riwayat hipersensitivitas terhadap alprostadil, pria dengan risiko priapismus, dan pria dengan kelainan perdarahan. Tingkat *drop-out* 41-68% telah dilaporkan untuk terapi intrakavernosa, dengan sebagian besar terjadi dalam 2-3 tiga bulan pertama.

2.6.2.6.2 Terapi Kombinasi

Terapi kombinasi memungkinkan pasien untuk meningkatkan efektivitas pengobatan, serta mengurangi efek samping dengan menggunakan dosis yang lebih rendah dari masing-masing obat.

Tabel 27. Terapi ICI – sediaan, dosis, dan karakteristik¹¹

Nama	Zat	Dosis	Efikasi
Caverject™	Alprostadil	5-40 µg/mL	~70%
Papaverine	Papaverine	20-80 mg	<55%
Phentolamine	Phentolamine	0.5 mg/mL	Efikasi buruk sebagai monoterapi
Bimix	Papaverine + Phentolamine	30 mg/mL + 0.5 mg/mL	~90%
Trimix	Papaverine + Phentolamine + Alprostadil	30 mg/mL + 1 mg/mL + 10 µg/mL	~92%
Invicorp™	Vasoactive intestinal peptide (VIP) + Phentolamine	25 mg + 1-2 mg	~80%

Saat ini ada beberapa modalitas pengobatan baru yang potensial untuk DE, mulai dari agen vasoaktif hingga terapi sel punca dan terapi gen. Sebagian besar pendekatan terapeutik ini memerlukan penelitian lebih lanjut dalam uji klinis berskala besar, untuk mencapai rekomendasi berbasis bukti yang memadai dan dapat diandalkan secara klinis.

2.6.2.7 Terapi Regenerasi

2.6.2.7.1 *Low-intensity Shock Wave Therapy*

Penggunaan LI-SWT diusulkan sebagai terapi untuk DE vaskulogenik selama dekade terakhir, menjadi satu-satunya terapi mungkin menawarkan penyembuhan dengan hasil yang paling diinginkan bagi kebanyakan pria dengan DE.^{132,133}

Secara keseluruhan, beberapa *single arm trial* telah menunjukkan efek menguntungkan LI-SWT pada fungsi ereksi yang dilaporkan pasien, tetapi data dari uji klinis saling bertentangan, dan masih banyak pertanyaan yang harus dijawab terutama karena heterogenitas di antara generator gelombang kejut (elektrohidraulik, elektromagnetik, piezoelektrik dan elektropneumatik); jenis gelombang kejut (fokus, linier, semi-fokus, dan tidak fokus); parameter *set-up* (jumlah energi dan *pulse* per sesi) dan protokol terapi (yaitu, durasi perawatan, jumlah sesi per minggu, jumlah total gelombang kejut yang diberikan dan lokasi pemberian gelombang kejut). Dalam sebuah penelitian, tidak ada perbedaan signifikan yang diamati antara berbagai tingkat energi meskipun 0,10 mJ/mm² tampaknya sedikit lebih efektif daripada energi yang lebih rendah.^{134,135}

Sebagian besar penelitian menunjukkan LI-SWT dapat secara signifikan meningkatkan skor IIEF dan EHS pada pasien dengan DE vaskulogenik ringan. Proporsi pasien dengan DE yang mencapai *minimum clinically important difference* (MCID) dalam skor IIEF-EF meningkat secara signifikan pada tiga bulan setelah pemberian LI-SWT (79% pada kelompok perlakuan vs. 0% pada kelompok *sham*).¹³⁶ Beberapa penelitian telah juga menunjukkan peningkatan parameter hemodinamik penis setelah LI-SWT, namun makna klinis dari perbaikan ini masih belum jelas.¹³³ Pada pasien dengan DE berat, tidak berespon dengan PDE5i, data menunjukkan bahwa LI-SWT dapat memperbaiki kualitas ereksi, sehingga mengurangi kebutuhan terapi yang lebih invasif. Efek pengobatan tampaknya terbukti secara klinis mulai dari 1-3 bulan setelah pengobatan selesai, dengan penurunan progresif selanjutnya dari manfaat

yang dicapai dalam hal fungsi ereksi dari waktu ke waktu, walaupun studi masih menunjukkan efektivitas yang baik hingga 5 tahun pasca terapi.¹³³

Dalam sebuah studi di Indonesia terhadap 40 pasien yang membandingkan LI-SWT terhadap tadalafil 10 mg menunjukkan bahwa LI-SWT lebih baik dibanding tadalafil untuk terapi DE organik. Meski demikian studi lain terhadap 113 pria dengan DE vaskulogenik menunjukkan bahwa LI-SWT memiliki efikasi yang seimbang dengan dosis maksimal PDE5i.¹³⁷ Terlepas dari hal tersebut, luaran yang lebih baik dapat dicapai dengan menggabungkan LI-SWT dengan pengobatan lain seperti alat vakum pada pria dengan DMT2 atau tadalafil harian.^{138,139}

Terkait dengan rehabilitasi penis setelah prostatektomi radikal, sebuah studi melaporkan persentase pasien dengan EHS \geq 3 lebih tinggi pasca LI-SWT dan tadalafil harian dibandingkan dengan tadalafil saja pada enam bulan setelah operasi.¹⁴⁰ Hasil meta-analisis juga menunjukkan bahwa LI-SWT menunjukkan efek yang signifikan pada untuk mengembalikan fungsi ereksi dalam konteks rehabilitasi penis pasca radikal prostatektomi. Meski demikian, tingkat bukti yang tersedia saat ini rendah; oleh karena itu, interpretasi hasil yang cermat diperlukan.¹⁴¹

Secara keseluruhan, uji klinis yang lebih besar dan *follow-up* jangka panjang diperlukan untuk memberikan kepercayaan lebih kepada dokter mengenai penggunaan dan efektivitas LI-SWT untuk DE. Kejelasan lebih lanjut juga diperlukan dalam menentukan protokol pengobatan yang dapat menghasilkan manfaat klinis yang lebih besar.

2.6.2.7.2 Platelet Rich Plasma

Platelet rich plasma (PRP) diperoleh dengan sentrifugasi darah pasien dengan kemudian dilakukan ekstraksi plasma yang mengandung 3-7 kali konsentrasi rata-rata trombosit dibandingkan dengan seluruh darah. Efek regeneratif PRP dianggap diberikan melalui konsentrasi tinggi trombosit yang mengandung beberapa *growth factor* termasuk VEGF, EGF, IGF-1, PDGF dan FGF yang dapat menstimulasi angiogenesis dan perekrutan sel punca.¹⁴²

Secara keseluruhan, hasil penelitian menunjukkan manfaat PRP dalam meningkatkan skor IIEF-5 dan SEP dan PSV pada USG duplex penis.¹⁴³ Dalam sebuah uji klinis, 60 pasien dengan DE vaskulogenik ringan sampai sedang diacak untuk menerima dua suntikan 10 mL PRP (n=30) atau plasebo (n=30). Pada follow-up 1, 3 dan 6 bulan, persentase pasien yang mencapai MCID pada

skor IIEF-EF secara signifikan lebih tinggi pada kelompok perlakuan, dengan 69% mencapai MCID 6 bulan setelah PRP dibandingkan menjadi 27% pada kelompok plasebo ($p < 0,001$). Skor IIEF-EF meningkat dengan rata-rata 2,7 poin pada penilaian 1 bulan dan 3,9 poin pada penilaian 6 bulan setelah pengobatan. Mengenai keamanan, rata-rata skor VAS (*visual analogue score*) lebih tinggi dibandingkan dengan plasebo (masing-masing 2,6 vs 2,2, $p = 0,008$) tetapi tidak ada kejadian perdarahan atau efek samping lain yang dilaporkan.¹⁴⁴ Dalam studi prospektif, 41% pria dengan diabetes yang tidak memberikan respon dengan PDE5i oral menunjukkan peningkatan respons EHS dengan PDE5i *on-demand*, tadalafil harian, dan tiga dosis injeksi PRP intrakavernosa.¹⁴⁵ Meski demikian, bukti yang tersedia masih belum cukup untuk memberikan rekomendasi terkait penggunaan PRP untuk pengobatan DE dalam praktik klinis. Injeksi PRP intrakavernosa harus digunakan hanya dalam pengaturan uji klinis.

2.6.2.8 Terapi Lain

2.6.2.8.1 Sel Punca

Terdapat beberapa jenis sel punca yang telah diteliti sebagai terapi disfungsi ereksi, termasuk *mesenchymal stem cell*, *placental matrix-derived stem cell*, *mesenchymal stem cell-derived exosome*, *adipose-derived stem cell*, *bone marrow-derived mononuclear stem cell*, dan *umbilical cord blood stem cell*. Berdasarkan studi pada tikus, beberapa mekanisme sel punca untuk DE adalah dengan *downregulation* ekspresi TGF- β , α -SMA, dan collagen sehingga terjadi perbaikan pada DE. Berdasarkan penelitian klinis yang ada, terapi sel punca secara umum memiliki potensi terapeutik yang baik dan aman untuk DE, termasuk untuk DE yang terkait dengan DMT2. Meski demikian, efek jangka panjangnya masih memerlukan penelitian lebih lanjut, termasuk untuk protokol dan dosis yang digunakan.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸

2.6.2.8.2 Botulinum Neurotoxin

Botulinum Neurotoxin A (BoNT-A) dapat menyebabkan relaksasi otot polos kavernosus melalui inhibisi noradrenalin oleh neuron adrenergik yang mengurangi tonus simpatik secara keseluruhan dan memfasilitasi terjadinya ereksi setelah stimulasi. Secara keseluruhan, uji klinis yang tersedia menunjukkan bahwa hingga 40% pasien dapat melanjutkan aktivitas seksual yang memuaskan setelah terapi dengan efek samping lokal ringan tanpa

komplikasi sistemik. Uji klinis yang lebih besar diperlukan untuk mengkonfirmasi hasil uji klinis ini dan menentukan efektivitas dan keamanan BoNT-A untuk DE.¹¹

2.6.2.8.3 Jamu dan Suplemen Herbal

Berdasarkan studi Cochrane, ginseng mungkin hanya memiliki efek non-signifikan pada fungsi ereksi atau kepuasan dalam hubungan seksual dibandingkan dengan plasebo.¹⁴⁹ Selain itu, data menunjukkan bahwa pemberian L-arginin oral setiap hari, hanya bila dikombinasikan dengan penggunaan PDE5i, meningkatkan fungsi seksual.¹⁵⁰ Mirip dengan L-arginin, studi meta-analisis juga menunjukkan bahwa penggunaan Yohimbin secara monoterapi tidak dapat memperbaiki fungsi seksual, namun bila dikombinasi oleh terapi lain dapat memperbaiki fungsi ereksi pada pasien dengan DE.¹⁵¹

2.6.2.9 Disfungsi Ereksi Pasca Prostatektomi Radikal

Penggunaan obat pro-ereksi setelah radikal prostatektomi penting dalam mencapai fungsi ereksi yang optimal pasca operasi dan memungkinkan pasien untuk melanjutkan aktivitas seksual. Ada juga beberapa bukti dalam penelitian pada hewan bahwa pemberian PDE5i dapat menghindari fibrosis kavernosa dan mempertahankan panjang penis. Beberapa uji klinis telah menunjukkan peningkatan fungsi ereksi setelah prostatektomi radikal pada pasien yang menerima obat (baik terapi atau profilaksis) untuk DE. Pemberian pengobatan sedini mungkin lebih baik dalam pemulihan fungsi ereksi¹⁵², meskipun data yang tersedia masih terbatas untuk mendukung jenis pengobatan tertentu yang optimal untuk rehabilitasi penis.

2.10 Terapi Pembedahan

2.6.2.10.1 Pembedahan untuk DE Arteriogenik pasca Trauma

Pada pasien muda dengan trauma panggul atau perineum, bedah revaskularisasi penis memiliki tingkat keberhasilan jangka panjang 60-70%.¹⁵³ Stenosis harus dikonfirmasi dengan arteriografi penis. Disfungsi oklusi vena korpus kavernosum merupakan kontraindikasi untuk revaskularisasi dan harus disingkirkan dengan kavernosometri atau kavernosografi.

2.6.2.10.2 Operasi Ligasi Vena

Operasi ligasi vena untuk disfungsi veno-oklusif tidak lagi direkomendasikan karena hasil jangka panjang yang buruk.¹⁵³

2.6.2.10.3 Prostesis Penis

Operasi implantasi prostesis penis dapat dipertimbangkan pada pasien yang i) tidak cocok dengan medikamentosa atau lebih memilih terapi definitif; dan, ii) tidak respon dengan modalitas pengobatan lain.¹⁵⁴ Tiga etiologi DE paling umum yang membutuhkan prostesis penis adalah diabetes, operasi prostat dan penyakit Peyronie. Durasi rata-rata gejala DE sebelum intervensi bedah berkisar antara 3-6 enam tahun.¹⁵⁵ Saat ini tersedia berbagai macam implan penis di dunia, namun tidak ada studi *head-to-head* yang membandingkan implan produsen yang berbeda, yang menunjukkan keunggulan satu jenis implan dibandingkan yang lain.¹¹

Tabel 28. Model prostesis penis yang tersedia

Prostesis Semi-rigid	Prostesis Inflatable	
	<i>2 pieces</i>	<i>3 pieces</i>
AMS Tactra™ [Boston Scientific]	AMS Ambicor™ [Boston Scientific]	Titan™ [Coloplast]
Genesis™ [Coloplast]		Titan OTR NB™ [Coloplast]
Tube™ [Promedon]		Titan Zero Degree™
ZSI 100™ [Zephyr]		AMS 700 CX™ [Boston Scientific]
Virilis II™ [Subrini]		AMS 700 LGX™ [Boston Scientific]
Shah Penile Implant™		AMS 700 CXR™ [Boston Scientific]
		ZSI 475™ [Zephyr]

Tabel 29. Rekomendasi tata laksana DE

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Menilai seluruh pasien bila memiliki informasi yang tidak atau kurang tepat mengenai cara penggunaan dan mekanisme kerja obat PDE5i, karena hal tersebut adalah penyebab utama respons yang tidak adekuat terhadap PDE5i.	Lemah
Gunakan CBT sebagai pendekatan psikologis (termasuk pasangan) dikombinasikan dengan pengobatan medis untuk memaksimalkan hasil terapi.	Kuat
Mulai perubahan gaya hidup dan modifikasi faktor risiko sebelum, atau bersamaan dengan, memulai terapi DE.	Kuat
Lakukan tata laksana pada penyebab DE yang dapat disembuhkan terlebih dahulu bila ditemukan.	Lemah
Rekonstruksi arteri penis dapat dipertimbangkan pada pria dengan DE dan oklusi arteri penis/pelvis fokal tanpa adanya masalah vaskular sistemik atau disfungsi veno-oklusif.	Lemah
Operasi vena penis tidak direkomendasikan untuk pria dengan DE.	Lemah
Pria dengan DE harus diinformasikan mengenai pilihan terapi PDE5i termasuk keuntungan dan kekurangan/risikonya, kecuali dikontraindikasikan.	Kuat
Gunakan PDE5i sebagai pilihan terapi lini pertama.	Kuat
Pada pria dengan DE yang diberikan pengobatan PDE5i, maka dosis harus dititrasi untuk menghasilkan efikasi yang optimal.	Kuat
Gunakan alprostadil topikal/intra-uretra sebagai alternatif terapi lini pertama pada pasien yang mendapat informasi lengkap yang tidak menginginkan atau tidak cocok untuk pengobatan oral.	Lemah
Gunakan alprostadil topikal/intra-uretra sebagai alternatif terapi lini pertama, pada pasien yang mendapat informasi lengkap, yang tidak ingin mendapatkan ICI atau pada pasien yang lebih memilih terapi yang kurang invasif.	Lemah

Gunakan ICI sebagai alternatif terapi lini pertama pada pasien yang terinformasi dengan baik atau sebagai terapi lini kedua.	Kuat
Gunakan LI-SWT dengan/tanpa PDE5i pada pasien dengan DE vaskulogenik ringan atau sebagai terapi lini pertama alternatif pada pasien dengan informasi yang baik yang tidak menginginkan atau tidak cocok untuk terapi oral atau menginginkan pilihan yang dapat menyembuhkan.	Lemah
Gunakan LI-SWT dengan/tanpa PDE5i pada pasien DE vaskulogenik yang tidak berespons baik terhadap PDE5i.	Lemah
Gunakan alat vakum ereksi sebagai alternatif terapi lini pertama pada pasien yang mendapat informasi lengkap dengan hubungan seksual yang jarang dan pada pasien dengan komorbiditas yang memerlukan penanganan DE non-invasif dan bebas obat.	Lemah
Gunakan implantasi prosthesis penis jika perawatan lain gagal atau tergantung pada preferensi pasien.	Kuat
Pada pria dengan DE yang memutuskan untuk melakukan implantasi prosthesis penis maka harus diedukasi mengenai ekspektasi pasca operasi.	Kuat
Jangan gunakan PRP untuk mengobati DE diluar uji klinis.	Lemah
Terapi injeksi sel punca intrakavernosa untuk DE masih dalam tahap investigasi.	Lemah
Diskusikan dengan pasien yang menjalani prostatektomi radikal (teknik apapun) tentang risiko perubahan seksual selain DE, termasuk penurunan libido, perubahan orgasme, anejakulasi, penyakit Peyronie, dan perubahan ukuran penis.	Kuat
Mulai terapi pro-ereksi sedini mungkin setelah operasi prostatektomi radikal/panggul dan perawatan kuratif lainnya untuk kanker prostat.	Lemah
Data saat ini terbatas untuk mendukung penggunaan terapi atau regimen tertentu untuk rehabilitasi penis setelah prostatektomi radikal.	Kuat

Follow-up

Follow-up penting untuk menilai efikasi dan keamanan pengobatan yang diberikan. Penting juga untuk menilai kepuasan pasien terhadap efektivitas dan keamanan terapi DE. Dokter harus menyadari bahwa tidak ada pengobatan tunggal yang cocok untuk semua pasien atau semua situasi.

Daftar Pustaka

1. NIH Consensus Conference. Impotence. JAMA, 1993. 270: 83.
2. Fisher, W.A., et al. Erectile dysfunction (ED) is a shared sexual concern of couples I: couple conceptions of ED. J Sex Med, 2009. 6: 2746.
3. Basukarno A, Birowo P, Prasetyo DT, Rasyid N. The use of rigiscan® examination in diagnosing patients with erectile dysfunction in Jakarta. Indonesian J Urol. 2018;25(2):80-4
4. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, et al. Sexual problems among women and men aged 40–80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. Int J Impot Res 2004
5. Lewis, R. W. (2011). Epidemiology of sexual dysfunction in Asia compared to the rest of the world. Asian Journal of Andrology, 13(1), 152–158
6. Park, K., Hwang, E. C., & Kim, S. O. (2011). Prevalence and medical management of erectile dysfunction in Asia. Asian Journal of Andrology, 13(4), 543–549.
7. Birowo P, Deswanto I, Rasyid N. Epidemiology of erectile dysfunction: A cross-sectional web-based survey conducted in an Indonesian national referral hospital. F1000Research. 2019;8:817
8. Vlachopoulos, C.V., et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2013. 6: 99.
9. Dong, J.Y., et al. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. J Am Coll Cardiol, 2011. 58: 1378.
10. Pastuszak, A.W., et al. Erectile dysfunction as a marker for cardiovascular disease diagnosis and intervention: a cost analysis. J Sex Med, 2015. 12: 975.
11. Salonia, et al. EAU Sexual and Reproductive Health. 2023
12. Trinchieri, M., et al. Erectile and Ejaculatory Dysfunction Associated with Use of Psychotropic Drugs: A Systematic Review. J Sex Med, 2021. 18: 1354.
13. Xu, J., et al. Risk of osteoporosis in patients with erectile dysfunction: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2021. 100: e26326.
14. Rasyid N, Harjanggi M, Atmoko W, Birowo P. Mean platelet volume as a predictive marker of erectile dysfunction: a meta-analysis. Int J Impot Res. 2022 Dec;34(8):746-752.
15. Rahardjo HE, Becker AJ, Märker V, Kuczyk MA, Ückert S. Is cortisol an endogenous mediator of erectile dysfunction in the adult male? Transl Androl Urol. 2023 May 31;12(5):684-689

16. Gan, Z.S., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Cycling and Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev*, 2021. 9: 304.
17. Tampubolon DT, Wibisono DS, Muttaqin Z, Julianti HP. Factors influencing the degree of erectile dysfunction in bicycle race athletes. 2021; 28(1): 44-7
18. Seftel, A.D., et al. Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. *Int J Clin Pract*, 2013. 67: 32.
19. Rosen, R., et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol*, 2003. 44: 637.
20. Novianti PA, Duarsa GWK, Mahadewa TGB. Pengaruh terapi reseksi prostat transuretra terhadap kemampuan ereksi pada pasien hiperplasia prostat jinak. *MEDICINA*. 2019 Apr 10;50(1):81-84
21. Taher A. Erectile dysfunction after transurethral resection of the prostate: incidence and risk factors. *World J Urol*. 2004 Dec;22(6):457-60. doi: 10.1007/s00345-004-0449-1. Epub 2004 Oct 16. PMID: 15503048.
22. Verze, P., et al. The impact of surgery for lower urinary tract symptoms/benign prostatic enlargement on both erectile and ejaculatory function: a systematic review. *Int J Impot Res*, 2019.
23. Li, H.J., et al. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis. *World J Urol*, 2016. 34: 1009.
24. Fainberg, J., et al. Erectile Dysfunction is a Transient Complication of Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2021. 205: 664.
25. Wibisono W, Soebadi DM, Alif S, Pudjirahardjo W. Changes in erectile function before and after prostate biopsy. *Indonesian J Urol*. 2013;20:2
26. Chung, S.D., et al. A nationwide population-based study on bladder pain
27. Feng, C., et al. The relationship between erectile dysfunction and open urethroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*, 2013. 10: 2060.
28. Redmond, E., et al. Comprehensive Prospective Assessment of Patient-reported Outcomes Following Urethroplasty. *Urology*, 2020. 141: 162.
29. Chew, P.Y., et al. The Association Between Female Sexual Dysfunction and Sexual Dysfunction in the Male Partner: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*, 2021. 18: 99
30. Johanes C, Birowo P, Rasyid N. Risk factors in severe erectile dysfunction population. 2015;10(01);110-6
31. Gupta, B.P., et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2011. 171: 1797.
32. Cui, Y., et al. The effect of statins on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*, 2014. 11: 1367.
33. Emanu, J.C., et al. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: prevalence, medical treatments, and psychosocial interventions. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2016. 10: 102.
34. Modh, R.A., et al. Sexual dysfunction after cystectomy and urinary diversion. *Nat Rev Urol*, 2014. 11: 445.
35. Celentano, V., et al. Sexual dysfunction following rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis*, 2017. 32: 1523.

36. Mottet, N., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*, 2021. 79: 243
37. Salonia, A., et al. Sexual Rehabilitation After Treatment For Prostate Cancer-Part 2: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*, 2017. 14: 297.
38. Ficarra, V., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot- assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012. 62: 418.
39. Yaxley, J.W., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet*, 2016. 388: 1057
40. Hunt, A.A., et al. Risk of erectile dysfunction after modern radiotherapy for intact prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2020.
41. Nolsøe, A.B., et al. Neglected side effects to curative prostate cancer treatments. *Int J Impot Res*, 2020.
42. Stember, D.S., et al. The concept of erectile function preservation (penile rehabilitation) in the patient after brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy*, 2012. 11: 87.
43. Gaither, T.W., et al. The Natural History of Erectile Dysfunction After Prostatic Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*, 2017. 14: 1071.
44. Fallara, G., et al. Erectile function after focal therapy for localized prostate cancer: a systematic review. *Int J Impot Res*, 2021. 33: 418
45. Hatzichristou, D., et al. Diagnosing Sexual Dysfunction in Men and Women: Sexual History Taking and the Role of Symptom Scales and Questionnaires. *J Sex Med*, 2016. 13: 1166.
46. The Process of Care Consensus Panel. The process of care model for evaluation and treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 1999. 11: 59.
47. Althof, S.E., et al. Standard operating procedures for taking a sexual history. *J Sex Med*, 2013. 10: 26.
48. Petrone, L., et al. Structured interview on erectile dysfunction (SIEDY): a new, multidimensional instrument for quantification of pathogenetic issues on erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 2003. 15: 210.
49. Laksita TB, Kloping YP, Hakim L, Rizaldi F. Translation validity and reliability of the Indonesian version of the 5-item International Index of Erectile Function (IIEF-5). *Turk J Urol*. 2021 Nov;47(6):489-494.
50. Mulhall, J.P., et al. Validation of the erection hardness score. *J Sex Med*, 2007. 4: 1626. h
51. Beck, A.T., et al., Manual for the Beck depression inventory-II. 1996, San Antonio, TX: Psychological Corporation.
52. Khera, M., et al. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*, 2016. 13: 1787.
53. Davis-Joseph, B., et al. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. *Urology*, 1995. 45: 498.
54. Ghanem, H.M., et al. SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2013. 10: 108.

55. Buvat, J., et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med*, 2010. 7: 1627.
56. Miner, M., et al. Cardiometabolic risk and female sexual health: the Princeton III summary. *J Sex Med*, 2012. 9: 641.
57. Gazzaruso, C., et al. Erectile dysfunction can improve the effectiveness of the current guidelines for the screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Endocrine*, 2011. 40: 273.
58. Tanaka, Y., et al. Association of Erectile Dysfunction with Incident Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Med*, 2020. 133: 613.
59. Fang, S.C., et al. Changes in erectile dysfunction over time in relation to Framingham cardiovascular risk in the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *J Sex Med*, 2015. 12: 100.
60. Ahmed Memon, S., et al. Association between erectile dysfunction, cardiovascular risk factors, and coronary artery disease: Role of exercise stress testing and International Index of Erectile Function (IIEF-5) questionnaire. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2022. 40: 101033.
61. Nehra, A., et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*, 2012. 87: 766.
62. DeBusk, R., et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol*, 2000. 86: 175.
63. Kostis, J.B., et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol*, 2005. 96: 313.
64. Zou, Z., et al. The Role of Nocturnal Penile Tumescence and Rigidity (NPTR) Monitoring in the Diagnosis of Psychogenic Erectile Dysfunction: A Review. *Sex Med Rev*, 2019. 7: 442.
65. Levine LA, Lenting EL. Use of nocturnal penile tumescence and rigidity in the evaluation of male erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*. 1995 Nov;22(4):775-88. PMID: 7483128.
66. Qin, F., et al. Advantages and limitations of sleep-related erection and rigidity monitoring: a review. *Int J Impot Res*, 2018. 30: 192.
67. Hatzichristou, D.G., et al. Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intrakavernosal injection test. *Eur Urol*, 1999. 36: 60.
68. Sikka, S.C., et al. Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. *J Sex Med*, 2013. 10: 120.
69. Pathak, R.A., et al. Novel Evidence-Based Classification of Cavernous Venous Occlusive Disease. *J Urol*, 2016. 196: 1223.
70. Capogrosso, P., et al. Low-Intensity Shock Wave Therapy in Sexual Medicine-Clinical Recommendations from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med*, 2019. 16: 1490.
71. Glina, S., et al. SOP: korpus kavernosa assessment (cavernosography/cavernosometry). *J Sex Med*, 2013. 10: 111.
72. Wang, T.D., et al. Clinical and Imaging Outcomes up to 1 Year Following Balloon Angioplasty for Isolated Penile Artery Stenoses in Patients With Erectile Dysfunction: The PERFECT-2 Study. *J Endovasc Ther*, 2016. 23: 867.

73. Li, K., et al. The Relationships of Dehydroepiandrosterone Sulfate, Erectile Function and General Psychological Health. *Sex Med*, 2021. 9: 100386.
74. Brotto, L., et al. Psychological and Interpersonal Dimensions of Sexual Function and Dysfunction. *J Sex Med*, 2016. 13: 538.
75. Fruhauf, S., et al. Efficacy of psychological interventions for sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Sex Behav*, 2013. 42: 915.
76. Montorsi, F., et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*, 2010. 7: 3572.
77. Hatzichristou, D., et al. Recommendations for the clinical evaluation of men and women with sexual dysfunction. *J Sex Med*, 2010. 7: 337.
78. Moyad, M.A., et al. Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part II. *Urol Clin North Am*, 2004. 31: 259.
79. Williams, P., et al. Men's beliefs about treatment for erectile dysfunction-what influences treatment use? A systematic review. *Int J Impot Res*, 2020.
80. Salonia, A., et al. Sildenafil in erectile dysfunction: a critical review. *Curr Med Res Opin*, 2003. 19: 241
81. Lue, T.F. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*, 2000. 342: 1802.
82. Goldstein, I., et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med*, 1998. 338: 1397.
83. Moncada, I., et al. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. *Eur Urol*, 2004. 46: 357.
84. Giuliano, F., et al. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. *Int J Clin Pract*, 2010. 64: 240.
85. Tsertsvadze, A., et al. Oral sildenafil citrate (viagra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of harms. *Urology*, 2009. 74: 831.
86. Goldstein, I., et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. *J Urol*, 2002. 167: 1197.
87. Goldstein, I., et al. Efficacy and Safety of Sildenafil by Age in Men With Erectile Dysfunction. *J Sex Med*, 2016. 13: 852.
88. Curran, M., et al. Tadalafil. *Drugs*, 2003. 63: 2203.
89. Bella, A.J., et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Curr Urol Rep*, 2003. 4: 472.
90. Ventimiglia, E., et al. The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Expert Opin Drug Saf*, 2016. 15: 141.
91. Zhou, Z., et al. Meta-Analysis of the Long-Term Efficacy and Tolerance of Tadalafil Daily Compared With Tadalafil On-Demand in Treating Men With Erectile Dysfunction. *Sexual medicine*, 2019. 7: 282.
92. Paduch, D.A., et al. Effects of 12 weeks of tadalafil treatment on ejaculatory and orgasmic dysfunction and sexual satisfaction in patients with mild to severe erectile dysfunction: integrated analysis of 17 placebo-controlled studies. *BJU Int*, 2013. 111: 334.
93. Prasetyo DT, Raharja PAR, Mantiri BJ, Ringoringo DRL, Rahman IA, Felizio J, Tambunan MP, Fadhly SF, Rahardjo HE. Tadalafil Once a Day for Men with Erectile Dysfunction: Is It Superior than On-Demand Administration? *Acta Med Indones*. 2019 Jul;51(3):275-281.

94. Wang, Y., et al. Tadalafil 5 mg Once Daily Improves Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Low Urin Tract Symptoms*, 2018. 10: 84.
95. Gacci, M., et al. Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol*, 2016. 70: 124.
96. Roehrborn, C.G., et al. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) combined responders to tadalafil after 12 weeks of treatment. *BJU Int*, 2016. 118: 153.
97. Keating, G.M., et al. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs*, 2003. 63: 2673.
98. Capogrosso, P., et al. Time of onset of vardenafil orodispersible tablet in a real-life setting - looking beyond randomized clinical trials. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017. 10: 339.
99. Chung, E., et al. A state of art review on vardenafil in men with erectile dysfunction and associated underlying diseases. *Expert Opin Pharmacother*, 2011. 12: 1341.
100. Sanford, M. Vardenafil orodispersible tablet. *Drugs*, 2012. 72: 87.
101. Debruyne, F.M., et al. Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations. *J Sex Med*, 2011. 8: 2912.
102. Tan HM, Chin CM, Chua CB, Gatchalian E, Kongkanand A, Moh CL, Ng FC, Ratana-Olarn K, Serrano D, Taher A, Tambi I, Tantiwong A, Chen MW, Yip WC. Efficacy and tolerability of vardenafil in Asian men with erectile dysfunction. *Asian J Androl*. 2008 May;10(3):495-502.
103. Wang, R., et al. Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. *J Sex Med*, 2012. 9: 2122.
104. Goldstein, I., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2012. 9: 1122.
105. Corona, G., et al. - The safety and efficacy of Avanafil, a new generation PDE5i: Comprehensive review and meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2016. 15(2): 237. /
106. Mulhall, J.P., et al. A phase 3, placebo controlled study of the safety and efficacy of avanafil for the treatment of erectile dysfunction after nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol*, 2013. 189: 2229.
107. Madeira, C.R., et al. Efficacy and safety of oral phosphodiesterase 5 inhibitors for erectile dysfunction: a network meta-analysis and multicriteria decision analysis. *World J Urol*, 2021. 39: 953.
108. Burns, P.R., et al. - Treatment satisfaction of men and partners following switch from on-demand phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy to tadalafil 5mg once daily. *J Sex Med*. 12(3):720-7, 2015 Mar., 2015.
109. Behr-Roussel, D., et al. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis. *Eur Urol*, 2005. 47: 87. h

110. Kovanecz, I., et al. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int*, 2008. 101: 203.
111. Brock, G., et al. Efficacy of Continuous Dosing of Tadalafil Once Daily vs Tadalafil On Demand in Clinical Subgroups of Men With Erectile Dysfunction: A Descriptive Comparison Using the Integrated Tadalafil Databases. *J Sex Med*, 2016. 13: 860.
112. Porst, H., et al. Tadalafil once daily in men with erectile dysfunction: an integrated analysis of data obtained from 1913 patients from six randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical studies. *Eur Urol*, 2014. 65: 455.
113. Buvat, J., et al. Continuation and effectiveness of tadalafil once daily during a 6-month observational study in erectile dysfunction: the EDATE study. *Int J Clin Pract*, 2014. 68: 1087.
114. Kloner, R.A., et al. Cardiovascular Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors After Nearly 2 Decades on the Market. *Sex Med Rev*, 2018. 6: 583.
115. Corona, G., et al. The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications. *J Endocrinol Invest*, 2008. 31: 799.
116. Pickering, T.G., et al. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens*, 2004. 17: 1135.
117. Adamou, C., et al. The hemodynamic interactions of combination therapy with α -blockers and phosphodiesterase-5 inhibitors compared to monotherapy with α -blockers: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2020. 52: 1407.
118. McCullough, A.R., et al. Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. *Urology*, 2002. 60: 28.
119. Hatzichristou, D., et al. Sildenafil failures may be due to inadequate patient instructions and follow-up: a study on 100 non-responders. *Eur Urol*, 2005. 47: 518.
120. Taher A, Setiawati A. VICTORY project: a study of counterfeit PDE5 inhibitor (sildenafil) in Indonesia. *Acta Med Indones*. 2013 Oct;45(4):290-4.
121. Corona, G., et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. *J Sex Med*, 2014. 11: 1577.
122. Mykoniatis, I., et al. Assessment of Combination Therapies vs Monotherapy for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 2021. 4: e2036337.
123. Cui, H., et al. - Efficacy and safety of long-term tadalafil 5 mg once daily combined with sildenafil 50 mg as needed at the early stage of treatment for patients with erectile dysfunction. *Andrologia*. 47(1):20 4, 2015 Feb., 2015.
124. Anaissie, J., et al. Clinical use of alprostadil topical cream in patients with erectile dysfunction: a review. *Res Rep Urol*, 2016. 8: 123.
125. Padma-Nathan, H., et al. An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients. *Urology*, 2006. 68: 386.
126. Dewitte, M., et al. A Psychosocial Approach to Erectile Dysfunction: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *Sex Med*, 2021. 9: 100434.
127. Tajar, A., et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97: 1508.

128. Rizk, P.J., et al. Testosterone therapy improves erectile function and libido in hypogonadal men. *Curr Opin Urol*, 2017. 27: 511.
129. Levine, L.A., et al. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*, 2001. 28: 335.
130. Yuan, J., et al. Vacuum therapy in erectile dysfunction—science and clinical evidence. *Int J Impot Res*, 2010. 22: 211.
131. Eardley, I., et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2010. 7: 524.
132. Chung, E., et al. Evaluation of clinical efficacy, safety and patient satisfaction rate after low-intensity extracorporeal shockwave therapy for the treatment of male erectile dysfunction: an Australian first open-label single-arm prospective clinical trial. *BJU Int*, 2015. 115 Suppl 5: 46.
133. Sokolakis, I., et al. Clinical studies on low intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Impot Res*, 2019. 31: 177.
134. Kalyvianakis, D., et al. Low-intensity shockwave therapy (LIST) for erectile dysfunction: a randomized clinical trial assessing the impact of energy flux density (EFD) and frequency of sessions. *Int J Impot Res*, 2020. 32: 329.
135. Porst, H. Review of the Current Status of Low Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy (Li-ESWT) in Erectile Dysfunction (ED), Peyronie's Disease (PD), and Sexual Rehabilitation After Radical Prostatectomy With Special Focus on Technical Aspects of the Different Marketed ESWT Devices Including Personal Experiences in 350 Patients. *Sex Med Rev*, 2021. 9: 93.
136. Kalyvianakis, D., et al. The Effect of Low-Intensity Shock Wave Therapy on Moderate Erectile Dysfunction: A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Clinical Trial. *J Urol*, 2022. 208: 388.
137. Wiradinata I, Zulfiqar Y, Myh E, Hardisman. Comparison of the effectiveness of ESWT and tadalafil on organic erectile dysfunction. *Indonesian J Urol*. 2020;27(1):12-17
138. Tao, R., et al. The Efficacy of Li-ESWT Combined With VED in Diabetic ED Patients Unresponsive to PDE5is: A Single-Center, Randomized Clinical Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022. 13: 937958.
139. Mykoniatis, I., et al. The Effect of Combination Treatment With Low-Intensity Shockwave Therapy and Tadalafil on Mild and Mild-To-Moderate Erectile Dysfunction: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Sex Med*, 2022. 19: 106.
140. Jang, S.W., et al. Comparison of the efficacy of the early LI-SWT plus daily tadalafil with daily tadalafil only as penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 2022.
141. Rho, B.Y., et al. Efficacy of Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment in Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*, 2022. 11.
142. Oudelaar, B.W., et al. Concentrations of Blood Components in Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems: A Review of the Literature. *Am J Sports Med*, 2019. 47: 479.
143. Alkandari, M.H., et al. Platelet-Rich Plasma Injections for Erectile Dysfunction and Peyronie's Disease: A Systematic Review of Evidence. *Sex Med Rev*, 2021.

144. Poullos, E., et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) Improves Erectile Function: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Sex Med*, 2021. 18: 926
145. Zaghloul, A.S., et al. Assessment of the intrakavernosal injection platelet-rich plasma in addition to daily oral tadalafil intake in diabetic patients with erectile dysfunction non-responding to on-demand oral PDE5 inhibitors. *Andrologia*, 2022. 54: e14421.
146. Siregar S, Novesar AR, Mustafa A. Application of Stem Cell in Human Erectile Dysfunction - A Systematic Review. *Res Rep Urol*. 2022 Oct 26;14:379-388.
147. Irdam GA, Febriyani, Rasyid N, Taher A. A systematic review of intrakavernosal injection of mesenchymal stem cells for diabetic erectile dysfunction. *Med J Indones* . 2021May19 [cited 2023Jul.5];30(2):96–105.
148. Mukti AI, Ilyas S, Warli SM, Putra A, Rasyid N, Munir D, Siregar KB, Ichwan M. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Improve TGF- β , α -SMA and Collagen on Erectile Dysfunction in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Med Arch*. 2022 Feb;76(1):4-11.
149. Lee, H.W., et al. Ginseng for Erectile Dysfunction: A Cochrane Systematic Review. *World J Mens Health*, 2021.
150. Xu, J., et al. Association between folic acid, homocysteine, vitamin B12 and erectile dysfunction-A cross-sectional study. *Andrologia*, 2021. 53: e14234.
151. Wibowo DNSA, Soebadi DM, Soebadi MA. Yohimbine as a treatment for erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Turk J Urol*. 2021 Nov;47(6):482-488
152. Jo, J.K., et al. Effect of Starting Penile Rehabilitation with Sildenafil Immediately after Robot- Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy on Erectile Function Recovery: A Prospective Randomized Trial. *J Urol*, 2018. 199: 1600.
153. Sohn, M., et al. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. *J Sex Med*, 2013. 10: 172.
154. Antonini, G., et al. Minimally invasive infrapubic inflatable penile prosthesis implant for erectile dysfunction: evaluation of efficacy, satisfaction profile and complications. *Int J Impot Res*, 2016. 28: 4.
155. Bajic, P., et al. Etiology of Erectile Dysfunction and Duration of Symptoms in Patients Undergoing Penile Prosthesis: A Systematic Review. *Sex Med Rev*, 2020. 8: 333.

BAB III

GANGGUAN EJAKULASI

Gede Wirya Kusuma Duarsa, Dahril Ismail Abdullah,
Sakti R. Brodjonegoro, Medianto

3.1 Pendahuluan

Ejakulasi adalah proses fisiologis kompleks yang terdiri dari proses emisi dan ekspulsi dan dimediasi oleh sistem saraf dan hormonal.¹ Setiap gangguan pada jalur tersebut dapat menyebabkan berbagai macam gangguan ejakulasi.

Tabel 30. Spektrum gangguan ejakulasi

Ejakulasi prematur
Ejakulasi tertunda
Anejakulasi
Ejakulasi dengan rasa nyeri
Ejakulasi retrograd
Anorgasmia
Hematospermia

3.2 Ejakulasi Prematur atau Ejakulasi Dini

3.2.1 Definisi

Ejakulasi prematur (EP) atau yang sering disebut ejakulasi dini pada pria ditandai dengan ejakulasi yang terjadi sebelum atau dalam durasi yang sangat singkat dari awal penetrasi vagina atau rangsangan seksual lainnya, tanpa atau sedikit kontrol yang dirasakan atas ejakulasi.

3.2.2 Epidemiologi

Masalah utama dalam menilai prevalensi ejakulasi prematur adalah kurangnya definisi yang diakui secara universal pada saat survei dilakukan. Dalam suatu studi sistematik review didapatkan prevalensi EP pada LUTS berkisar antara 12% hingga 77%. EP lebih sering terjadi pada kelompok usia yang lebih tua, dengan rata-rata antara usia 60 dan 69 tahun.²

3.2.3 Patofisiologi dan Faktor Risiko

Etiologi EP tidak diketahui secara pasti. Beberapa studi menunjukkan kemungkinan penyebab seperti kecemasan, hipersensitivitas penis³ dan disfungsi reseptor *5-hydroxytryptamine* (HT)⁴. EP diklasifikasikan menjadi empat subtipe yaitu *lifelong*, *acquired* (didapat), variabel dan subjektif.⁵ Patofisiologi *lifelong EP* dimediasi oleh interaksi yang kompleks antara faktor serotonergik sentral dan perifer, dopaminergik, oksitosinergik, endokrinologis, genetik, dan epigenetik.⁶ *Acquired EP* dapat terjadi karena masalah psikologis - seperti kecemasan kinerja seksual, dan masalah psikologis atau hubungan dan/atau penyakit komorbid, termasuk DE, prostatitis, hipertiroidisme, dan kualitas tidur yang buruk.⁷

Sebagian besar pria dengan DE mengalami EP. Tingkat kecemasan yang tinggi pada pasien dengan DE dapat memperburuk EP. Hal ini berpotensi pada misdiagnosis kondisi menjadi EP saat diagnosis yang benar adalah DE, yang merupakan penyakit yang mendasarinya. Menurut *National Health and Social Life Survey* (NHLSL), prevalensi EP tidak dipengaruhi oleh usia; tidak seperti DE yang meningkat seiring bertambahnya usia.⁸ Sebaliknya, data lain menggambarkan adanya peningkatan prevalensi seiring dengan penuaan. Studi oleh Verze et al. melaporkan bahwa prevalensi EP berdasarkan skor *Premature Ejaculation Diagnostic Tool* (EPDT) (≥ 11)⁹ meningkat secara proporsional dengan usia.¹⁰ Demikian pula, dalam *systematic review*, EP ditemukan lebih umum pada usia yang lebih tua, dengan prevalensi tertinggi pada pria berusia 60-69 tahun.¹¹

Ejakulasi dini tidak dipengaruhi oleh status perkawinan atau pendapatan.¹⁰ Namun, EP lebih sering terjadi pada pria kulit hitam, pria Hispanik, dan pria dari daerah dengan latar belakang Islam. Prevalensi juga mungkin lebih tinggi pada pria dengan tingkat pendidikan yang lebih rendah.⁸ Faktor risiko lain yang dilaporkan untuk EP termasuk predisposisi genetik, status kesehatan keseluruhan yang buruk dan obesitas, prostatitis, hipertiroidisme, kadar prolaktin rendah, tinggi kadar testosteron, defisiensi vitamin D dan B12, diabetes, sindrom metabolik, kurangnya aktivitas fisik, gangguan emosi dan stres, gejala depresi, dan pengalaman seksual traumatis.⁸ Sebuah studi lain juga menunjukkan bahwa eradikasi organisme penyebab prostatitis kronis dapat menghasilkan perbaikan dalam *intravaginal ejaculatory latency time* (IELT) dibandingkan dengan pasien yang tidak diobati.

3.2.4 Dampak EP pada kualitas hidup

Pria dengan EP sering mengeluh tidak puas dengan hubungan seksual mereka, kesulitan bersantai selama hubungan seksual, dan frekuensi hubungan seksual yang lebih rendah.¹³ Namun, dampak negatif EP melebihi dari sekadar disfungsi seksual. EP dapat berdampak buruk pada kepercayaan diri dan hubungan dengan pasangan, dan kadang-kadang dapat menyebabkan tekanan mental, kecemasan, rasa malu, dan depresi.¹³ Selain itu, EP juga dapat mempengaruhi fungsi seksual pasangan. Kepuasan pasangan terhadap hubungan seksual menurun seiring dengan meningkatnya keparahan kondisi EP.¹⁴ Terlepas dari kemungkinan masalah psikologis dan penurunan kualitas hidup penderita EP, hanya sedikit pria yang mencari pengobatan.

Dalam survei *Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors*, 78% pria yang melaporkan disfungsi seksual tidak mencari bantuan profesional masalah seksual tersebut. Selain itu, diketahui bahwa pria lebih cenderung mencari pengobatan untuk DE daripada EP.¹⁵ Dalam survei *Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes*, hanya 9% pria dengan EP yang berkonsultasi dengan dokter.¹⁶ Alasan utama untuk tidak membicarakan EP dengan dokter mereka adalah rasa malu dan keyakinan bahwa tidak ada pengobatan untuk EP. Dokter juga sering tidak nyaman membicarakan seksualitas dengan pasien karena malu dan kurangnya keahlian dalam memberikan terapi untuk EP.¹⁸ Oleh karena itu, mayoritas pria (51,7%) dengan EP tidak menerima pengobatan.¹⁹ Dokter perlu mendorong pasien untuk dapat menyampaikan keluhan mereka terkait EP.²⁰

3.2.5 Klasifikasi

Masih sedikit konsensus tentang definisi dan klasifikasi EP. Istilah "ejakulasi prematur" adalah istilah luas yang mencakup beberapa konsep yang termasuk dalam kategori umum EP.²¹ Definisi terbaru berasal dari *International Classification of Diseases (ICD) 11*, di mana ejakulasi prematur diubah menjadi *early ejaculation* atau ejakulasi dini²²: "Ejakulasi dini pria ditandai dengan ejakulasi yang terjadi sebelum atau dalam durasi yang sangat singkat dari awal penetrasi vagina atau rangsangan seksual lainnya, tanpa atau sedikit kontrol yang dirasakan atas ejakulasi. Pola ejakulasi prematur telah terjadi secara episodik atau terus-menerus selama setidaknya beberapa bulan dan berhubungan dengan tekanan dan stress yang signifikan secara klinis."

Definisi ini mencakup empat kategori yaitu ejakulasi prematur, *lifelong* (generalisata dan situasional), *acquired*/didapat (generalisata dan situasional), dan tidak spesifik.

Dalam *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V* (DSM-V), EP didefinisikan sebagai gangguan seksual dengan:

- Ejakulasi yang konsisten dalam waktu 1 menit atau kurang dari penetrasi vagina;
- Terjadi selama setidaknya enam bulan;
- 75–100% dari kasus;
- Kondisi tersebut mengakibatkan masalah stress dan tekanan yang signifikan secara klinis, frustrasi, ketidakpuasan, atau ketegangan di antara pasangan;
- Kondisi ini tidak dapat diterangkan oleh gangguan mental non-seksual lainnya, penggunaan obat-obatan atau zat terlarang, atau kondisi medis

Definisi EP yang dikembangkan oleh *International Society for Sexual Medicine* (ISSM)²³ dianggap sebagai definisi berbasis bukti dengan level tertinggi. Menurut definisi ini, EP (*lifelong* dan *acquired*) adalah disfungsi seksual pria yang ditandai dengan hal berikut:

- Ejakulasi yang selalu atau hampir selalu terjadi sebelum atau dalam waktu sekitar 1 menit setelah penetrasi vagina (*lifelong* EP) atau penurunan waktu laten yang signifikan secara klinis dan mengganggu, seringkali sekitar 3 menit atau kurang (*acquired* EP)
- ketidakmampuan untuk menunda ejakulasi pada semua atau hampir semua penetrasi vagina;
- Konsekuensi negatif, seperti stress, frustrasi, dan / atau menghindari hubungan seksual

Dua sindrom EP tambahan yang diajukan adalah:²⁴

- '*Variable* EP' ditandai dengan ejakulasi prematur yang tidak konsisten dan tidak teratur, mewakili variasi normal dalam performa seksual.
- '*Subjective* EP' ditandai dengan persepsi subyektif tentang ejakulasi cepat yang konsisten atau tidak konsisten selama hubungan seksual, sedangkan waktu latensi ejakulasi berada dalam kisaran normal atau

bahkan dapat bertahan lebih lama. Kondisi ini tidak boleh dianggap sebagai gejala atau manifestasi dari masalah medis.

3.2.6 Diagnosis

Diagnosis EP didasarkan pada riwayat medis dan seksual pasien.²⁵ Anamnesis harus dapat mengklasifikasikan EP sebagai *lifelong* atau *acquired* dan generalisata atau situasional. Fokus anamnesis diberikan pada durasi waktu ejakulasi, tingkat rangsangan seksual, dampak pada aktivitas seksual dan kualitas hidup, dan penggunaan narkoba. Penting juga untuk membedakan EP dari DE. Banyak pasien dengan DE mengalami EP sekunder yang disebabkan oleh kecemasan tidak mampu mencapai dan mempertahankan ereksi.²⁶ Selain itu, beberapa pasien tidak menyadari bahwa hilangnya ereksi setelah ejakulasi adalah respon seksual normal dan mungkin keliru mengeluhkan DE, padahal masalah sebenarnya adalah EP.²⁷

Tabel 31. Faktor umum yang berbeda dalam definisi EP

Waktu hingga ejakulasi prematur berdasarkan IELT
Persepsi terhadap kemampuan mengontrol
Gangguan, hendra, frustrasi, masalah hubungan interpersonal yang terkait dengan disfungsi ejakulasi

Meskipun sering digunakan sebagai kriteria diagnostik objektif dan untuk menilai luaran terapi²⁸, penggunaan IELT saja tidak cukup untuk menentukan EP; karena adanya tumpang tindih yang signifikan antara pria dengan dan tanpa EP. Selain itu, beberapa pria mungkin mengalami EP dalam aktivitas seksual non-koital (misalnya, selama masturbasi, seks oral, atau seks anal); dengan demikian, pengukuran IELT tidak akan cocok untuk diagnosis dalam kasus tersebut.

Dalam praktik klinis sehari-hari, *self-estimated* IELT sudah cukup untuk memperkirakan IELT. Baik *self-estimated IELT* maupun pengukuran IELT menggunakan stopwatch dapat digunakan untuk menentukan status EP dengan sensitivitas 80% dan spesifisitas 80%.²⁹ Spesifisitas dapat ditingkatkan lebih lanjut hingga 96% dengan menggabungkan IELT dengan skala PROM atas ejakulasi dan kepuasan dengan hubungan seksual (0 = sangat buruk, hingga 4 = sangat baik) serta pada tekanan pribadi atau kesulitan interpersonal (0 = tidak sama sekali, sampai 4 = sangat). Namun, *self-estimated* IELT dapat

menghasilkan pengukuran dengan lebih dari seharusnya (*overestimate*), sekitar ~1 menit; oleh karena itu, pengukuran IELT dengan stopwatch dapat digunakan untuk mengidentifikasi pria dengan keluhan *lifelong EP* dalam praktik klinis.³⁰ Selain itu, pengukuran IELT dengan stopwatch terkalibrasi wajib dilakukan dalam uji klinis.

3.2.6.1 Kuesioner Penilaian EP

Saat ini telah menyebabkan pengembangan beberapa kuesioner EP berdasarkan penggunaan PROM. Terdapat dua kuesioner yang dapat membedakan antara pasien yang menderita EP dan mereka yang tidak:

- *Premature Ejaculation Diagnostic Tool* (PEDT): Kuesioner dengan lima pertanyaan untuk menilai kontrol, frekuensi, stimulasi minimal, tekanan, dan kesulitan interpersonal.³¹ Skor total > 11 menunjukkan diagnosis EP, 9 atau 10 menunjukkan kemungkinan diagnosis, dan < 8 menunjukkan kemungkinan EP yang rendah.
- *Arabic Index of Premature Ejaculation* (AIPE): Sebuah kuesioner tujuh item yang dikembangkan di Arab Saudi menilai hasrat seksual, ereksi keras untuk hubungan seksual yang cukup, waktu untuk ejakulasi, kontrol, kepuasan pasien dan pasangan, dan kecemasan atau depresi.³² Skor batas 30 (kisaran 7-35) digunakan untuk diagnosis EP. Tingkat keparahan EP diklasifikasikan sebagai berat (skor: 7-13), sedang (skor: 14-19), ringan-sedang (skor: 20-25) dan ringan (skor: 26-30).

Kuesioner lain yang digunakan untuk EP dan menentukan efek pengobatan termasuk *Premature Ejaculation Profile*), *Index of Premature Ejaculation* dan *Male Sexual Health Questionnaire Ejaculatory Dysfunction*.^{33,34} Saat ini, peran kuesioner ini bersifat opsional dalam praktik klinis sehari-hari. *Masturbatory Premature Ejaculation Diagnostic Tool* juga telah dikembangkan, untuk mengatasi fakta bahwa pasien EP melaporkan IELT yang lebih lama dan lebih sedikit gangguan/kesulitan selama masturbasi daripada pasangannya. Studi validasi lebih lanjut diperlukan sebelum penggunaan rutin kuesioner tersebut.

3.2.6.2 Pemeriksaan Fisik dan Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan fisik dapat menjadi bagian dari penilaian awal pria dengan EP. Pemeriksaan mencakup sistem urogenital, endokrin dan neurologis untuk mengidentifikasi kondisi medis yang mendasari yang terkait dengan EP atau disfungsi seksual lainnya, seperti endokrinopati, penyakit Peyronie, uretritis atau prostatitis. Pemeriksaan laboratorium harus diarahkan berdasarkan temuan spesifik dari anamnesis atau pemeriksaan fisik dan tidak direkomendasikan secara rutin.²⁵

Pada semua pasien EP haruslah diperiksa terkait fungsi ereksi sebelum memulai penatalaksanaan, karena angka komorbiditas dengan disfungsi ereksi yang tinggi (50%). Penggunaan psikometri, anamnesis yang cermat dan diskusi bersama pasien akan membantu dalam mendiagnosis disfungsi ereksi yang mungkin tersembunyi, dimana disfungsi ereksi baik subklinis harus diterapi terlebih dahulu.

Tabel 32. Rekomendasi diagnosis EP

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Lakukan diagnosis dan klasifikasi ejakulasi prematur (EP) berdasarkan riwayat medis dan seksual, yang harus mencakup penilaian waktu latensi ejakulasi intravaginal (IELT) (perkiraan diri), kontrol yang dirasakan, kesulitan dan kesulitan interpersonal akibat disfungsi ejakulasi.	Kuat
Gunakan IELT yang diukur dengan <i>stopwatch</i> atau berdasarkan <i>self-estimated</i> IELT dalam praktik klinis.	Lemah
Gunakan luaran yang dilaporkan pasien (<i>patient-reported outcome</i>) dalam praktik klinis sehari-hari.	Lemah
Sertakan pemeriksaan fisik dalam penilaian awal EP untuk mengidentifikasi kelainan anatomi yang mungkin terkait dengan EP atau disfungsi seksual lainnya, terutama disfungsi ereksi.	Kuat
Jangan lakukan tes laboratorium atau neuro-fisiologis rutin. Pemeriksaan hanya boleh dilakukan berdasarkan temuan spesifik dari riwayat atau pemeriksaan fisik.	Kuat

3.2.7 Penatalaksanaan Penyakit

Sebelum memulai terapi apapun, penting untuk menentukan subtype EP dan mendiskusikan harapan pasien secara menyeluruh. Farmakoterapi harus dipertimbangkan sebagai pengobatan lini pertama untuk pasien dengan *lifelong EP*, sedangkan mengobati penyebab yang mendasari (misalnya, ED, prostatitis, LUTS, kecemasan dan hipertiroidisme) merupakan tujuan awal untuk pasien dengan *acquired EP*. Berbagai teknik perilaku mungkin bermanfaat dalam mengobati EP variabel dan subyektif.³⁶ Psikoterapi juga dapat dipertimbangkan untuk pasien EP yang merasa tidak nyaman dengan terapi farmakologis atau dikombinasikan dengan terapi farmakologis.^{37,38} Meski demikian, bukti mengenai keefektifan intervensi psikoseksual ini dan hasil jangka panjangnya pada EP tidak diketahui.³⁹

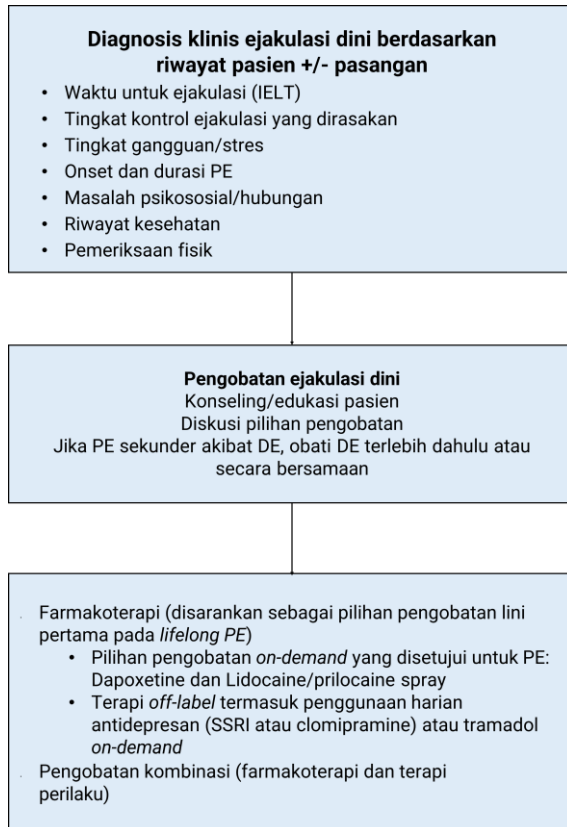
Dalam *lifelong EP*, teknik perilaku tidak dianjurkan sebagai monoterapi, dan farmakoterapi harus dipertimbangkan sebagai dasar pengobatan. Dapoxetine (30 dan 60 mg) adalah farmakologi oral *on-demand* pertama yang disetujui untuk *lifelong EP* dan didapat di banyak negara.⁴⁰ *Aerosol spray* dengan dosis terukur, berisikan kombinasi lidokain (150 mg/mL) dan prilokain (50 mg/mL) adalah formulasi topikal pertama yang secara resmi disetujui untuk pengobatan *lifelong EP* di Uni Eropa.⁴¹ Semua obat lain yang digunakan dalam EP adalah untuk indikasi *off-label*. Dalam konteks ini, penggunaan harian atau *on-demand* SSRI dan clomipramine serta agen anestesi topikal *on-demand* telah secara konsisten menunjukkan efikasi pada EP.⁴²

Risiko dan manfaat dari pengobatan harus didiskusikan kepada pasien sebelum memulai pengobatan. aspek kepuasan pasien dan pasangannya harus menjadi tujuan dari pengobatan.

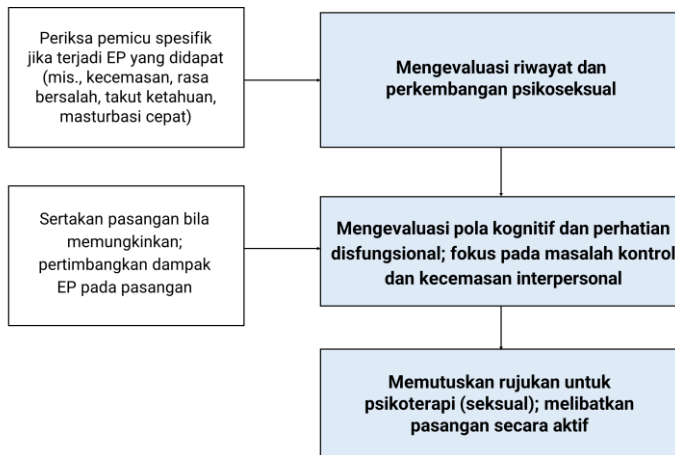
3.2.7.1 Aspek dan Intervensi Psikologis

Motivasi utama untuk mencari pengobatan oleh pasien EP adalah ketidakpuasan pasangan dan dampak negatif dari EP pada kualitas hidup umum pasangan.⁴³ Oleh karena itu, intervensi psikoseksual, baik perilaku, kognitif, atau fokus pada pasangan, ditujukan untuk mengajarkan teknik mengontrol/menunda ejakulasi, mendapatkan kepercayaan diri dalam performa seksual, mengurangi kecemasan, dan mendorong komunikasi dan pemecahan masalah dalam pasangan.³⁶ Intervensi dengan fokus pada penerimaan seksual juga dapat memberikan hasil yang baik.⁴⁴ Meski demikian, intervensi psikoseksual saja mengenai EP kurang mendapat dukungan empiris.

Bukti latihan *start-stop*, dikombinasikan dengan teknik psiko-edukasi dan *mindfulness*, dapat memperbaiki gejala EP, serta tekanan, kecemasan, dan depresi terkait EP.⁴⁵ Terapi perilaku mungkin paling efektif bila digunakan untuk dikombinasi bersama intervensi medis. Dalam percobaan uji klinis, menggabungkan dapoxetine dan terapi perilaku lebih efektif daripada dapoxetine monoterapi pada pasien dengan *lifelong* EP.³¹



Gambar 7. Penanganan EP



Gambar 8. Evaluasi psikoseksual pada EP

Tabel 33. Rekomendasi penilaian dan terapi psikoseksual pada EP

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Pertimbangkan riwayat seksual dan perkembangan psikoseksual.	Kuat
Pertimbangkan kecemasan, dan kecemasan interpersonal; fokus pada masalah kontrol.	Kuat
Libatkan pasangan jika memungkinkan; periksa dampak EP pada pasangan.	Kuat
Gunakan pendekatan terapi perilaku, kognitif dan/atau pasangan. Pertimbangkan latihan <i>mindfulness</i> .	Lemah

3.2.7.2 Farmakoterapi

3.2.7.2.1 Dapoxetine

Dapoxetine hidroklorida adalah SSRI kerja singkat dengan profil farmakokinetik yang cocok untuk pengobatan *on-demand* EP.³³ Obat ini memiliki T_{max} cepat (1,3 jam) dan waktu paruh pendek. Terdapat dua dosis dapoxetine yang tersedia (30 mg dan 60 mg), dan masing-masing telah

menunjukkan peningkatan 2,5 dan 3,0 kali lipat, dalam IELT secara keseluruhan, meningkat menjadi 3,4 dan 4,3 kali lipat pada pasien dengan IELT rata-rata dasar (*baseline*) <30 detik.⁴⁰

Dalam uji klinis, dapoxetine, 30 mg atau 60 mg, 1-2 jam sebelum hubungan seksual, efektif untuk meningkatkan IELT dan meningkatkan kontrol ejakulasi, mengurangi tekanan, dan meningkatkan kepuasan.⁴⁶ Dapoxetine telah menunjukkan profil efikasi serupa pada pria dengan *lifelong* dan *acquired* EP.⁴⁷ Efek samping terkait pengobatan bergantung pada dosis dan dapat berupa mual, diare, haus, sakit kepala, dan pusing.⁴⁸ Dapoxetine lebih aman daripada senyawa antidepresan formal yang digunakan untuk pengobatan EP.⁴⁹

Banyak pasien dan dokter mungkin lebih suka menggunakan dapoxetine dalam kombinasi dengan PDE5I untuk memperpanjang waktu hingga ejakulasi dan meminimalkan risiko DE akibat pengobatan dapoxetine. Sebuah uji klinis baru, yang ikut menyertakan pasien EP tanpa DE, menunjukkan bahwa kombinasi dapoxetine dengan sildenafil dapat secara signifikan meningkatkan nilai IELT dan PROM dibandingkan dengan dapoxetine saja atau sildenafil saja, dengan efek samping yang dapat ditoleransi.⁵⁰

Meskipun dapoxetine adalah satu-satunya obat oral yang disetujui untuk pengobatan EP, tingkat putus pengobatannya cukup tinggi.⁵¹ Tingkat diskontinuitas kumulatif mencapai 90% pada 2 tahun setelah memulai terapi. Alasan utama berhenti pengobatan adalah biaya (29,9%), kekecewaan bahwa EP tidak dapat disembuhkan total (25%), efek samping (11,6%), efikasi kurang baik (9,8%), mencari pilihan pengobatan lain (5,5%), dan tidak diketahui (18,3%).⁵²

3.2.7.2.2 SSRI dan Clomipramine

SSRI digunakan untuk mengobati gangguan *mood* tetapi dapat juga menunda ejakulasi dan oleh karena itu telah banyak digunakan '*off-label*' untuk EP sejak tahun 1990an.⁵³ Untuk depresi, SSRI harus diberikan selama 1-2 minggu agar efektif untuk EP. Pemberian SSRI kronis menyebabkan peningkatan serotonin celah sinaptik yang berkepanjangan, yang menurunkan sensitivitas reseptor 5-HT1A dan 5-HT1B.⁵⁴ SSRI yang umum digunakan adalah citalopram, fluoxetine, fluxamine, paroxetine dan sertraline, yang semuanya memiliki efikasi yang sama, sedangkan paroxetine memiliki efek untuk memperpanjang durasi hingga ejakulasi yang paling besar.⁵⁵ Berdasarkan studi di Indonesia didapatkan peningkatan level serotonin memiliki dampak yang

paling besar terhadap perbaikan gejala EP dengan OR 2,025 (95% CI: 1,006 to 3,045). Pemberian fluoxetine juga berdampak pada penurunan IFN- γ selama 4 minggu dan perbaikan gejala EP ($r = 0,582$ and $p = 0,002$).⁵⁶

Clomipramine, antidepresan trisiklik serotoninergik, pertama kali dilaporkan pada tahun 1977 sebagai pengobatan EP yang efektif. Penggunaan clomipramine 15 mg, 2-6 jam sebelum hubungan seksual dapat meningkatkan IELT dan peningkatan yang signifikan pada PROM pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok plasebo ($4,66 \pm 5,64$ vs. $2,80 \pm 2,19$, $P < 0,05$).⁵⁷ Efek samping yang paling sering dilaporkan adalah mual (15,7%) dan pusing (4,9%).⁵⁷

Meta-analisis menunjukkan bahwa SSRI dapat meningkatkan IELT rata-rata sebesar 2,6-13,2 kali lipat. Paroxetine lebih unggul fluoxetine, clomipramine dan sertraline.⁵⁸ Sertraline lebih unggul dari fluoxetine, sedangkan efikasi clomipramine tidak jauh berbeda dengan fluoxetine dan sertraline. Paroxetine dievaluasi dalam dosis 20-40 mg, sertraline 25-200 mg, fluoxetine 10-60 mg dan clomipramine 25-50 mg. Tidak ada hubungan yang signifikan antara dosis dan respon antara berbagai obat. Ada bukti terbatas bahwa citalopram mungkin kurang efektif dibandingkan dengan SSRI lainnya, sedangkan fluvoxamine mungkin tidak efektif.⁵⁹

Efektivitas obat dapat dimulai beberapa hari setelah penggunaan obat, tetapi lebih jelas setelah 1-2 minggu karena desensitisasi reseptor memerlukan waktu untuk terjadi. Meskipun efektivitas dapat dipertahankan selama beberapa tahun, takifilaksis (penurunan respon terhadap obat setelah pemberian kronis) dapat terjadi setelah 6-12 bulan.⁵⁶ Efek samping umum SSRI meliputi kelelahan, kantuk, menguap, mual, muntah, mulut kering, diare, dan keringat; biasanya ringan dan berangsur-angsur membaik setelah 2-3 minggu pengobatan.⁵⁶ Penurunan libido, anorgasmia, anejakulasi, dan DE juga telah dilaporkan.

Karena adanya risiko ide bunuh diri atau upaya bunuh diri, disarankan untuk berhati-hati dalam meresepkan SSRI untuk remaja muda berusia <18 tahun dengan EP, dan untuk pria dengan EP dan gangguan depresi, terutama bila dikaitkan dengan ide bunuh diri. Pasien harus disarankan untuk menghindari putus obat tiba-tiba atau pengurangan dosis cepat, yang mungkin terkait dengan sindrom *withdrawal* SSRI. Selain itu, pasien EP yang mencoba untuk mencapai konsepsi harus menghindari penggunaan obat ini karena efeknya yang merugikan pada sel sperma.⁶⁰

Dari sebuah meta analisis dengan total 19 penelitian RCT meliputi 5950 pasien, kombinasi SSRI dengan PDE5i menunjukkan efikasi tertinggi (MD: 3,06; 95%CI 1,84-4,29), selanjutnya diikuti oleh tramadol 100 mg dan vardenafil 10 mg (MD 2,9, 95%CI 1,63-4,16; MD 2,36, 95%CI 1,2-3,52; masing-masing). Berdasarkan *Surface Under the Cumulative Ranking curve* (SUCRA), kombinasi antara SSRI dengan PDE5i memperoleh nilai tertinggi (91,7%) secara efikasi. Dapoxetine 30 mg memperoleh nilai tertinggi secara toleransi (73,3%).⁶¹

3.2.7.2.3 Agen Anestesi Topikal

Penggunaan anestesi lokal untuk menunda ejakulasi adalah bentuk terapi farmakologi tertua untuk EP. Dalam sebuah meta-analisis, anestesi lokal merupakan modalitas terbaik di antara pilihan obat lainnya termasuk SSRI, dapoxetine 30 dan 60 mg, PDE5i dan tramadol selama <8 minggu terapi.⁶²

3.2.7.2.4 Krim Lidokain/Prilokain

Krim lidokain/prilokain meningkatkan IELT dari satu menit pada kelompok plasebo menjadi 6,7 menit pada kelompok perlakuan. Meskipun tidak ada efek samping signifikan yang dilaporkan, anestesi topikal dikontraindikasikan pada pasien atau pasangan yang alergi terhadap bahan apa pun dalam produk. Krim/gel anestesi ini juga dapat ditransfer ke pasangan, mengakibatkan baal pada vagina. Oleh karena itu, pasien disarankan untuk menggunakan kondom setelah mengoleskan krim ke penisnya. Sebagai alternatif, penis dapat dicuci untuk membersihkan sisa senyawa aktif sebelum melakukan hubungan seksual. Karena bahan kimia ini dapat dikaitkan dengan efek sitotoksik pada sel sperma, pasangan yang ingin menjadi orangtua sebaiknya tidak menggunakan zat topikal yang mengandung lidokain/prilokain.⁶³

3.2.7.2.5 Semprotan Lidokain/Prilokain

Semprotan lidokain/prilokain adalah *aerosol spray* dosis terukur yang mengandung lidokain (150 mg/mL) dan prilokain (50 mg/mL), yang telah resmi disetujui untuk pengobatan *lifelong EP*.⁶⁴ Dibandingkan dengan krim topikal, semprotan aerosol dengan dosis dapat memaksimalkan hambatan saraf dan meminimalkan timbulnya mati rasa, tanpa penyerapan melalui kulit *shaft* penis.⁶⁵⁻⁶⁶

Dosis lidokain/prilokain *spray* yang direkomendasikan adalah satu dosis (yaitu tiga semprotan) untuk diterapkan pada glans penis minimal 5 menit

sebelum hubungan seksual.⁶⁷ Data yang dipublikasikan menunjukkan bahwa semprotan lidokain/prilokain meningkatkan IELT dari waktu ke waktu hingga 6,3 kali lipat selama 3 bulan, dengan peningkatan dari bulan ke bulan selama pengobatan dalam studi jangka panjang.⁶⁸ Insiden efek samping lokal yang rendah pada pasien dan pasangan telah dilaporkan, termasuk hipoestesia genital (masing-masing 4,5% dan 1,0% pada pasangan pria dan wanita), DE (4,4%), dan sensasi terbakar pada vulvovaginal (3,9%), namun tidak mungkin terkait dengan efek samping sistemik.⁶⁹

3.2.7.2.6 Tramadol

Tramadol adalah agen analgesik yang bekerja secara sentral yang menggabungkan aktivasi reseptor opioid dan inhibisi *re-uptake* serotonin dan noradrenalin. Tramadol adalah agonis reseptor opioid ringan, tetapi juga memiliki sifat antagonis pada transporter noradrenalin dan 5-HT.⁷⁰ Mekanisme kerja ini membedakan tramadol dari opioid lain, termasuk morfin. Tramadol mudah diserap setelah pemberian oral dan memiliki waktu paruh eliminasi 5-7 jam. Pada pasien dengan riwayat *lifelong* EP dan IELT <2 menit, peningkatan median IELT 0,6 menit (1,6 kali lipat), 1,2 menit (2,4 kali lipat) dan 1,5 menit (2,5 kali lipat) dilaporkan untuk plasebo, 62 mg tramadol ODT, dan 89 mg tramadol ODT, secara berturut-turut. Meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa tramadol 50 mg memiliki peningkatan IELT yang signifikan dibandingkan dengan paroxetine 20 mg.^{71,72} Efek samping dilaporkan pada dosis yang digunakan untuk tujuan analgesik (<400 mg setiap hari), antara lain konstipasi, sedasi dan mulut kering.

Pada Mei 2009, FDA mengeluarkan surat peringatan tentang potensi tramadol untuk menyebabkan kecanduan dan kesulitan bernapas.⁷³ Meski demikian, hasil penelitian menunjukkan tolerabilitas dan keamanan yang baik pada penggunaan tramadol selama 12 minggu pada pria dengan EP. Tramadol merupakan pengobatan yang efektif untuk menjadi pilihan terapi lini pertama pada pria dengan EP; namun, penggunaan tramadol harus dipertimbangkan dengan hati-hati karena kurangnya data tentang keamanan jangka panjang terhadap penggunaannya.

3.2.7.2.7 PDE5i

Secara keseluruhan, terdapat data terbatas tentang efektivitas PDE5i (sildenafil, tadalafil, dan vardenafil) untuk tata laksana EP.⁷⁴⁻⁷⁵ Dalam meta-

analisis baru-baru ini, PDE5I ditemukan secara signifikan lebih efektif daripada plasebo dalam pengobatan pasien dengan EP dan tanpa DE.⁷⁶ Beberapa meta-analisis lain menunjukkan bahwa kombinasi penggunaan SSRI dan PDE5I mungkin lebih efektif daripada monoterapi SSRI atau PDE5I.^{62,77} Terapi gabungan SSRI dan PDE5i ditemukan lebih unggul daripada modalitas pengobatan lainnya (termasuk krim topikal, tramadol, monoterapi paroxetine atau fluoxetine, monoterapi PDE5i, dapoxetine 30 dan 60 mg, clomipramine, citalopram, dan plasebo) pada penelitian yang berlangsung >8 minggu.

3.2.7.2.8 Obat-obatan lain

Selain obat-obatan yang disebutkan di atas, ada banyak penelitian untuk pilihan pengobatan lainnya. Mempertimbangkan banyaknya reseptor alfa-1-adrenergik di vesikula seminalis dan prostat dan peran sistem simpatik dalam fisiologi ejakulasi, maka sudah dilakukan studi terhadap penggunaan alpha-blocker selektif dalam pengobatan EP.⁷⁸ Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa agen modafinil mungkin efektif dalam menunda ejakulasi dan meningkatkan PROM.⁷⁹

Penurunan sensitivitas penis dengan augmentasi glans penis menggunakan asam hialuronat (HA) untuk pengobatan EP awalnya diusulkan oleh peneliti Korea pada tahun 2004.⁸⁰ Sejak itu, HA mendapatkan popularitas untuk terapi EP terutama di negara-negara Asia.⁸¹ Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan terkait dengan injeksi asam hialuronat di glans penis.

Mempertimbangkan pentingnya reseptor oksitosin sentral dalam refleksi ejakulasi, beberapa peneliti telah menilai efikasi dan keamanan antagonis reseptor oksitosin dalam pengobatan EP.⁸² Epelsiban dan cligosiban telah ditemukan aman dan sedikit efektif dalam menunda ejakulasi, tetapi uji coba terkontrol lebih lanjut diperlukan.⁸⁵ Selain itu, penggunaan pregabalin, generasi baru gabapentinoid, juga dianggap dapat menunda ejakulasi sebagai salah satu efek samping pengobatan.^{83,84}

Peran modalitas pengobatan lain yang diusulkan untuk pengobatan EP, seperti *penis-root masturbation*, latihan *start-stop* dengan bantuan vibrator, *transcutaneous functional electric stimulation*, *transcutaneous posterior tibial nerve stimulation*, akupunktur dan yoga membutuhkan lebih banyak bukti untuk dipertimbangkan dalam praktik klinis.⁸⁵⁻⁸⁸

Pengobatan yang ideal adalah obat yang memiliki efektifitas secara *on demand*, memiliki onset cepat dan dengan efek samping sangat minimal.

Selain itu pengobatan yang ideal harus efektif pada dosis awal, cepat diekskresi dan menunjukkan efektifitas yang tinggi berdasarkan score IELT.

3.2.7.3 Terapi Pembedahan

Sirkumsisi dapat menjadi pilihan sebagai terapi pada EP. Pada penelitian pada pria yang dilakukan sirkumsisi, didapatkan peningkatan IELT, control ejakulasi serta kepuasan seksual yang baik.⁸⁹

Selective dorsal neurectomy juga diusulkan untuk pengobatan EP oleh peneliti Asia.⁹⁰ Namun, prosedur ini dapat menyebabkan komplikasi serius, dan studi keamanan lebih lanjut harus dilakukan sebelum merekomendasikan pengobatan ini kepada pasien EP.

Tabel 34. Ringkasan bukti epidemiologi/etiologi/patofisiologi EP

Ringkasan bukti	Tingkat Bukti
Farmakoterapi, mencakup dapoxetine <i>on-demand</i> (SSRI kerja pendek oral) dan lidokain/prilokain <i>spray</i> , merupakan satu-satunya pengobatan yang disetujui untuk PE, atau antidepresan <i>off-label</i> lainnya (SSRI dan clomipramine).	1a

Tabel 35. Rekomendasi pengobatan EP

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Tata laksana disfungsi ereksi, disfungsi seksual lainnya, atau infeksi genitourinaria (misalnya, prostatitis) terlebih dahulu.	Kuat
Gunakan dapoxetine atau <i>lidocaine/prilocaine spray</i> sebagai pengobatan lini pertama untuk <i>lifelong PE</i> .	Kuat
Gunakan agen anestesi topikal <i>off-label</i> sebagai alternatif untuk pengobatan oral dengan SSRI.	Kuat
Gunakan tramadol <i>off-label</i> dengan hati-hati sebagai alternatif <i>on-demand</i> yang layak untuk SSRI <i>on-demand</i> .	Kuat
Gunakan PDE5i monoterapi atau dalam kombinasi dengan terapi lain pada pasien dengan PE (tanpa DE).	Kuat

Gunakan terapi psikologis/perilaku dalam kombinasi dengan pengobatan farmakologis dalam pengelolaan <i>acquired PE</i> .	Lemah
Gunakan injeksi asam hialuronat dengan hati-hati sebagai pilihan pengobatan untuk PE dibandingkan dengan modalitas pengobatan lain.	Lemah

3.3 Ejakulasi Tertunda (ET)

3.3.1 Definisi dan Klasifikasi

The American Psychiatric Association mendefinisikan ejakulasi tertunda (ET) membutuhkan salah satu dari dua gejala: penundaan yang nyata, jarang atau tidak adanya ejakulasi pada 75-100% kejadian yang bertahan selama minimal 6 bulan dan menyebabkan tekanan pribadi. Namun, dalam penelitian terbaru, sementara latensi dan kontrol ejakulasi adalah kriteria yang signifikan untuk membedakan pria dengan ET dari mereka yang tidak memiliki gangguan ejakulasi, gangguan/distres tidak muncul sebagai faktor yang signifikan. Mirip dengan EP, ada perbedaan antara ET seumur hidup, didapat dan situasional.⁹¹ Meskipun buktinya terbatas, prevalensi ET seumur hidup dan ET yang didapat masing-masing diperkirakan sekitar 1% dan 4%.

Etiologi ET dapat bersifat psikologis, organik (misalnya, lesi medula spinalis inkomplit atau kerusakan saraf penis iatrogenik), atau farmakologis (misalnya, SSRI, obat antihipertensi, atau antipsikotik).^{93,94} Faktor lain yang mungkin berperan dalam etiologi ET meliputi sensitivitas taktil dan atrofi jaringan. Meskipun tingkat testosteron yang rendah telah dianggap sebagai faktor risiko di masa lalu, penelitian lebih kontemporer belum mengkonfirmasi adanya hubungan antara waktu ejakulasi dan kadar testosteron serum.^{95,96} Masturbasi idiosinkratik dan kurangnya keinginan untuk rangsangan juga merupakan faktor risiko ET.

Tabel 36. Penyebab etiologis ejakulasi tertunda dan anejakulasi⁹⁷

Pria Lanjut Usia	Degenerasi saraf aferen penis menghambat ejakulasi
Kongenital	Kista duktus Mullerian Kelainan duktus Wolfian <i>Prune-belly syndrome</i> Anus imperforata

	Kelainan genetik
Penyebab Anatomis	TURP Insisi leher kandung kemih Sirkumsisi Obstruksi duktus ejakulatorius
Penyebab Neurogenik	Neuropati otonom diabetes Sklerosis multipel Cedera saraf tulang belakang Prostatektomi radikal Proktokolektomi Simpatektomi bilateral Aneurismektomi aorta abdominal Limfadenektomi para-aorta
Infeksi / Peradangan	Uretritis TBC urogenital Schistosomiasis Prostatitis Orkitis
Kelenjar endokrin	Hipogonadisme Hipotiroidisme Gangguan prolaktin
Pengobatan	Antihipertensi; diuretik, tiazid <i>Alpha-adrenergic blockers</i> Antipsikotik dan antidepresan Alkohol Antiandrogen Ganglion blockers SSRI
Psikologis	Tekanan psikologis akut Gangguan hubungan Defisit keterampilan psikoseksual Gaya masturbasi

3.3.2 Diagnosis dan Tata Laksana

Anamnesis terhadap riwayat medis dan seksual lengkap dilakukan bersamaan dengan pemeriksaan fisik secara rinci saat mengevaluasi ejakulasi tertunda. Memahami detail respon ejakulasi, sensasi, frekuensi, dan aktivitas/teknik seksual; aspek sosial dan budaya tersebut; kualitas siklus respon seksual (hasrat, gairah, ejakulasi, orgasme, dan periode refrakter); penilaian pasangan atas gangguan tersebut dan jika pasangannya sendiri menderita disfungsi seksual; dan kepuasan keseluruhan dari hubungan seksual semuanya penting untuk dikumpulkan selama anamnesis.⁹⁸ Investigasi oleh *sex therapist* seringkali diperlukan untuk membantu mendapatkan evaluasi psikologis yang lengkap.

3.3.2.1 Aspek psikologis dan intervensi

Pria dengan ejakulasi tertunda menunjukkan kebutuhan yang kuat untuk mengontrol hubungan seksual. Ejakulasi tertunda dikaitkan dengan kesulitan menyerah pada kenikmatan seksual saat berhubungan seksual - yang menunjukkan mekanisme psikologis yang mendasari pencapaian orgasme.⁹⁹ Adapun kesehatan psikologis, peningkatan rangsangan area genital; pendidikan seksual; bermain peran; melatih gaya masturbasi; pengurangan kecemasan pada ejakulasi; dan, menyesuaikan kembali ketidakcocokan fantasi seksual dengan gairah (seperti penggunaan pornografi dan rangsangan fantasi dibandingkan dengan kenyataan)⁹⁸ diperlukan dalam menatalaksana ejakulasi tertunda. Pemahaman dasar tentang siklus seksual untuk masing-masing pasangan dapat membantu pria dan wanita dalam mengelola ekspektasi.

Teknik masturbasi yang dilakukan sendiri atau berpasangan dapat dianggap sebagai latihan untuk hubungan seksual yang sebenarnya dan pada akhirnya dapat menghasilkan gairah psikoseksual dan orgasme yang lebih besar bagi kedua belah pihak. Meskipun masturbasi dengan fantasi bisa berbahaya jika tidak dikaitkan dengan gairah dan konteks seksual yang tepat, fantasi bisa membantu jika dapat menghambat pikiran kritis yang dapat mencegah orgasme dan ejakulasi. Rujukan ke psikolog, atau psikiater adalah hal yang tepat dan dianjurkan.

3.3.2.2 Farmakoterapi

Beberapa agen farmakologi, termasuk cabergoline, bupropion, agonis alfa-1-adrenergik (pseudoephedrine, midodrine, imipramine dan efedrine), buspirone, oksitosin, testosteron, bethanechol, yohimbine, amantadine, cyproheptadine dan apomorphine telah digunakan untuk mengobati ejakulasi dengan berbagai keberhasilan.⁴⁴ Sayangnya, tidak ada obat yang disetujui FDA atau EMA untuk mengobati ejakulasi tertunda, karena sebagian besar penelitian yang dikutip didasarkan pada studi kasus-kohort dan tidak dikontrol dengan plasebo. Selain farmakoterapi, *penile vibratory stimulation* (PVS) juga digunakan sebagai terapi tambahan untuk ejakulasi tertunda.¹⁰⁰ Studi lain yang menggunakan terapi kombinasi midodrine dan PVS untuk meningkatkan stimulasi otonom pada 158 pria dengan cedera tulang belakang menyebabkan ejakulasi pada hampir 65% pasien.¹⁰¹

3.4 Anejakulasi

3.4.1 Definisi dan Klasifikasi

Anejakulasi adalah tidak adanya sama sekali ejakulasi antegrad atau retrograd. Hal ini disebabkan oleh kegagalan emisi semen dari vesikula seminalis, prostat, dan saluran ejakulasi ke dalam uretra.¹⁰² Anejakulasi sejati biasanya dikaitkan dengan sensasi orgasme yang normal dan selalu dikaitkan dengan masalah pada sistem saraf pusat atau perifer atau dengan obat-obatan.¹⁰³ Umumnya, anejakulasi memiliki faktor etiologi yang sama dengan DE dan ejakulasi retrograd.

Tabel 37. Penyebab anejakulasi

Trauma medula spinalis
Limfadenektomi retroperitoneal
Neuropati disbetik
Sklerosis multipel
Pasca operasi rektum
Spina bifida
Anejakulasi senilis
Anejakulasi psikogenik
Anejakulasi situasional
Pasien pediatrik dengan keganasan

Terdapat dua jenis anejakulasi: (1) kurangnya emisi, ketika pasien tidak mampu mengeluarkan air mani ke dalam uretra posterior, dan (2) kurangnya drainase, ketika pasien tidak mampu dengan kuat mengeluarkan air mani dari meatus uretra eksternal. Penyebab anejakulasi sering kali sama dengan penyebab ejakulasi retrograd (misalnya, diabetes dan cedera sumsum tulang belakang), tetapi juga dapat disebabkan oleh efek samping obat (obat psikotropik dan agen blokade alfa-adrenergik untuk pengobatan hipertrofi prostat, sindrom Klinefelter, penyakit hipofisis, hipogonadisme hipogonadotropik, atau penyumbatan anatomi saluran transportasi sperma (seperti kista Muellierian, penyumbatan kongenital bilateral vas deferens). Terdapat juga kasus-kasus langka tanpa bukti penyakit organik.¹⁰⁴

3.4.2 Diagnosis dan Tata Laksana

Terapi dengan obat-obatan untuk anejakulasi yang disebabkan oleh limfadenektomi dan neuropati, atau terapi psikoseksual untuk anorgasmia, tidak efektif. Dalam kasus ini, dan pada pria yang mengalami cedera tulang belakang, PVS merupakan terapi lini pertama. Dalam anejakulasi, PVS memicu refleksi ejakulasi. Jika kualitas sperma buruk atau terjadi ejakulasi retrograd, pasangan dapat mengikuti teknologi reproduksi berbantu. Jika PVS gagal, elektro-ejakulasi dapat menjadi terapi pilihan.¹⁰⁵

3.5 Ejakulasi dengan Rasa Nyeri (*Painful Ejaculation*)

3.5.1 Definisi dan Klasifikasi

Painful ejaculation adalah suatu kondisi di mana pasien merasakan ketidaknyamanan ringan hingga nyeri hebat selama atau setelah ejakulasi. Rasa sakit dapat melibatkan penis, skrotum, dan perineum.¹⁰⁶

3.5.2 Patofisiologi dan faktor risiko

Banyak kondisi medis yang dapat menyebabkan ejakulasi yang disertai nyeri, tetapi juga dapat merupakan masalah idiopatik. Beberapa penyebab yang pernah dilaporkan antara lain batu di vesikula seminalis, neurasthenia, penyakit menular seksual, prostatitis, kanker prostat, BPH, operasi prostat, radiasi panggul, *herniorrhaphy* dan antidepresan.¹⁰⁶⁻¹¹⁴ Masalah psikologis juga bisa menjadi penyebab, terutama jika pasien tidak mengalami kondisi ini selama masturbasi.¹¹⁵

3.5.3 Diagnosis dan Tata Laksana

Mengobati nyeri terkait ejakulasi harus disesuaikan dengan penyebab yang mendasari jika terdeteksi. Psikoterapi atau konseling hubungan, berhenti menggunakan zat yang dicurigai sebagai penyebab (obat-obatan, racun, atau radiasi) atau pemberian farmakoterapi yang tepat (antibiotik, alfa-blocker atau agen anti-inflamasi) dapat memperbaiki nyeri.¹¹⁶ Terapi perilaku, relaksan otot, pengobatan antidepresan, obat antikonvulsan dan/atau opioid, dan latihan dasar panggul, dapat diterapkan jika tidak ada penyebab yang dapat diidentifikasi.^{117,118}

Jika perawatan medis gagal, operasi bedah seperti TURP, *transurethral resection of ejaculatory duct*, dan neurektomi saraf pudenda dapat diusulkan.^{119,120} Namun, tidak ada bukti pendukung yang kuat bahwa terapi pembedahan memperbaiki keluhan: oleh karena itu harus digunakan dengan hati-hati.

3.6 Ejakulasi Retrograd

3.6.1 Definisi dan Klasifikasi

Ejakulasi retrograd adalah tidak adanya ejakulasi antegrade, total atau kadang-kadang sebagian, karena semen masuk ke dalam kandung kemih. Pasien mungkin memiliki sensasi orgasme normal atau menurun. Penyebab ejakulasi retrograd dapat dibagi menjadi neurogenik, farmakologis, atau inkompetensi leher kandung kemih.¹⁰⁶

Tabel 38. Etiologi ejakulasi retrograd

Neurogenik	<ul style="list-style-type: none">• Cedera saraf tulang belakang• Cedera cauda equina• Sklerosis multipel• Neuropati otonom• Limfadenektomi retroperitoneal• Simpatetomi atau operasi aortoiliac• Pembedahan prostat, kolorektal, dan anus• Penyakit Parkinson• Diabetes mellitus• Psikologis
Uretra	<ul style="list-style-type: none">• Ureterokel ektopik

	<ul style="list-style-type: none"> • Striktur uretra • Katup uretra atau hiperplasia verumontanum • Defisiensi dopamin β -hidroksilase kongenital
Farmakologis	<ul style="list-style-type: none"> • Antihipertensi, diuretik, thiazide • α-1- Adrenoceptor antagonis • Antipsikotik dan antidepresan
Kelenjar endokrin	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidisme • Hipogonadisme • Hiperprolaktinemia
Inkompetensi leher kandung kemih	<ul style="list-style-type: none"> • Kelainan bawaan / disfungsi hemitrigonum • Reseksi leher kandung kemih (TURP) • Prostatektomi

3.6.2 Penatalaksanaan

3.6.2.1 Farmakologis

Agen simpatomimetik merangsang pelepasan noradrenalin dan mengaktivasi reseptor alfa- dan beta-adrenergik, menyebabkan penutupan sfingter uretra interna dan mengembalikan aliran semen antegrad. Simpatomimetik yang paling umum adalah synephrine, pseudoefedrin hidroklorida, efedrin, fenilpropanolamin dan midodrin.¹²¹ Sayangnya, seiring berjalannya waktu, efeknya berkurang.¹²² Banyak penelitian mengenai efektivitas simpatomimetik dalam pengobatan ejakulasi retrograd hanya berasal dari penelitian dengan ukuran sampel yang kecil, dengan beberapa berupa laporan kasus. Efek samping simpatomimetik termasuk kekeringan membran mukosa dan hipertensi.

Penggunaan antimuskarinik juga telah dilaporkan, termasuk maleat bromfeniramin dan imipramin, serta dalam kombinasi dengan simpatomimetik. Efektivitas antimuskarinik sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan simpatomimetik masing-masing adalah 22% dan 39%.

3.6.2.2 Penatalaksanaan Infertilitas

Terdapat banyak teknik yang telah dijelaskan untuk mengatasi ejakulasi retrograd. Pengambilan sperma melalui saluran kemih telah banyak diteliti untuk berhasil mencapai kehamilan. Pengelolaan medis untuk Ejakulasi

retrograd juga telah banyak dibahas dalam literatur karena memungkinkan konsepsi alami. Karena tidak ada studi pengelolaan medis yang melaporkan hasil kehamilan, tidak mungkin mencapai kesimpulan tentang efektivitasnya. Meskipun tidak ada efek samping utama yang dilaporkan, kemungkinan insidensi efek samping minor masih signifikan. Terdapat dua teknik bedah yang telah dijelaskan untuk mencapai ejakulasi antegrade—injeksi kolagen ke leher kandung kemih dan pengambilan sperma dari testis. Kedua teknik ini berhasil mencapai kehamilan, tetapi jumlah partisipan dalam studi ini sedikit dan pengambilan sperma dari testis memiliki risiko potensial terjadinya bekas luka pada testis. Terakhir, elektroejakulasi dapat digunakan untuk mengatasi masalah ejakulasi retrograd. Sekali lagi, teknik ini hanya digunakan untuk beberapa pasien saja.

Infertilitas telah menjadi perhatian utama pasien dengan ejakulasi retrograde. Di luar teknik pengambilan sperma standar, seperti ekstraksi sperma testis, tiga metode pengambilan sperma yang berbeda dapat dipilih untuk mengelola infertilitas pada pasien dengan ejakulasi retrograde, yaitu 1) sentrifugasi dan resuspensi spesimen urine pasca ejakulasi; 2) teknik Hotchkiss (atau Hotchkiss yang dimodifikasi); dan, 3) ejakulasi pada saat kandung kemih penuh.¹²⁴ Pembahasan lebih lanjut mengenai infertilitas pria akibat gangguan ejakulasi terdapat pada Panduan Penanganan Infertilitas Pria.

3.7 Anorgasmia

3.7.1 Definisi dan Klasifikasi

Anorgasmia adalah tidak adanya orgasme yang dirasakan dan dapat menimbulkan anejakulasi. Terlepas dari ada atau tidaknya ejakulasi, anorgasmia bisa menjadi gangguan seumur hidup (primer) atau didapat (sekunder).⁹²

3.7.2 Patofisiologi dan Faktor Risiko

Anorgasmia primer dimulai dari hubungan seksual pertama seorang pria dan berlangsung sepanjang hidupnya, sedangkan pasien anorgasmia sekunder harus memiliki periode normal sebelum masalah dimulai.¹²⁵ Penyalahgunaan zat, obesitas, dan beberapa aspek psikologis nonspesifik, seperti kecemasan dan ketakutan, dianggap sebagai faktor risiko anorgasmia. Secara umum, faktor psikologis dianggap bertanggung jawab atas 90% masalah anorgasmia.

Tabel 39. Penyebab anorgasmia

Kelenjar endokrin	Kekurangan testosteron Hipotiroidisme
Obat-obatan	Antidepresan Antipsikotik Opioid
Penyebab psikoseksual	
Hiperstimulasi	
Kehilangan sensasi penis	

3.7.3 Penatalaksanaan Penyakit

Tata laksana psikologis untuk anorgasmia mirip dengan ejakulasi tertunda. Pasien dan pasangannya harus diperiksa secara rinci secara fisik dan psikoseksual, termasuk menentukan timbulnya anorgasmia, riwayat pengobatan dan penyakit, sensitivitas penis dan masalah psikologis. Tes laboratorium tambahan juga dapat digunakan untuk menyingkirkan penyebab organik, seperti kadar testosteron, prolaktin, dan TSH. Pasien yang kehilangan sensitivitas penis memerlukan pemeriksaan lebih lanjut.¹²⁵ Perubahan gaya hidup dapat direkomendasikan kepada pasien, termasuk mengubah gaya masturbasi, meningkatkan intimasi, dan mengurangi konsumsi alkohol. Meski demikian, sulit untuk menentukan tingkat keberhasilannya dari literatur.

Selain itu, beberapa obat telah dilaporkan untuk mengatasi anorgasmia, termasuk cyproheptadine, yohimbine, buspirone, amantadine dan oxytocin. Namun, efikasi yang dilaporkan terbatas dan profil efek samping yang signifikan. Oleh karena itu, bukti saat ini tidak cukup kuat untuk merekomendasikan obat untuk mengobati anorgasmia. Jika pasien gagal dengan metode terapi yang ada, maka PSV, elektro-ejakulasi atau TESE adalah pilihan untuk pengambilan sperma pada kasus anorgasmia.¹²⁵

Setelah penyebab organik disingkirkan dan dalam beberapa kasus yang bersamaan, pasien dapat mendapatkan manfaat dari evaluasi psikoseksual yang menyeluruh (bersama pasangannya). Terdapat berbagai jenis teknik psikoterapi yang telah digunakan dalam pengobatan gangguan orgasme, termasuk pelatihan/menetralisasi masturbasi, penyesuaian fantasi seksual, perubahan metode rangsangan, pendidikan seksual, pengurangan kecemasan seksual, peningkatan stimulasi genital, dan berperan sebagai orang yang mengalami orgasme berlebihan sendiri atau bersama pasangannya.¹²⁶

3.8 Hematospermia

3.8.1 Definisi dan Klasifikasi

Hematospermia didefinisikan sebagai munculnya darah pada ejakulasi. Meskipun sering dianggap sebagai gejala minor, darah dalam ejakulasi menyebabkan kecemasan pada banyak pria dan mungkin mengindikasikan patologi yang mendasarinya. Beberapa penyebab hematospermia telah diketahui dan dapat diklasifikasikan ke dalam sub kategori berikut; idiopatik, malformasi kongenital, kondisi peradangan, obstruksi, keganasan, kelainan vaskular, iatrogenik/trauma dan penyebab sistemik. Risiko keganasan apapun pada pasien dengan hematospermia adalah sekitar 3,5% (0-13,1%).¹²⁷

Tabel 40. Patologi terkait dengan hematospermia¹²⁸

Kategori	Penyebab
Kongenital	Kista vesikula seminalis (VS) atau saluran ejakulasi
Peradangan	Uretritis, prostatitis, epididimitis, tuberkulosis, CMV, HIV, Schistosomiasis, hidatidosa, kondiloma uretra dan meatus, infeksi saluran kemih
Obstruksi	Batu prostat, VS dan duktus ejakulasi, pasca-inflamasi, divertikula/kista vesikula seminalis, striktur uretra, kista utrikulus, BPH
Tumor	Prostat, kandung kemih, VS, uretra, testis, epididimis, melanoma
Vaskular	Varises prostat, telangiectasia prostat, hemangioma, vena uretra posterior, seks atau masturbasi berlebihan
Trauma/iatrogenik	Perineum, testis, instrumentasi, injeksi pasca hemoroid, biopsi prostat, fistula vaso-vena
Sistemik	Hipertensi, hemofilia, purpura, gangguan perdarahan, penyakit hati kronis, penyakit renovaskular, leukemia, limfoma, sirosis, amiloidosis
Idiopatik	-

3.8.2 Evaluasi dan Diagnosis

Seperti kondisi klinis lainnya, anamnesis dan penilaian klinis sistematis dilakukan untuk membantu mengidentifikasi penyebab hematospermia.

Meskipun diagnosis banding sangat luas, sebagian besar kasus disebabkan oleh infeksi atau proses inflamasi lainnya.¹²⁹

Pemeriksaan dasar hematospermia harus dimulai dengan riwayat klinis gejala-spesifik dan sistemik yang menyeluruh. Langkah pertama adalah memahami apakah pasien benar-benar menderita hematospermia. Pseudo-hematospermia dapat terjadi sebagai akibat hematuria atau bahkan hisapan darah pasangan ke dalam uretra selama sanggama.^{130,131} Riwayat seksual harus diambil untuk mengidentifikasi mereka yang hematospermia mungkin merupakan akibat dari penyakit menular seksual. Perjalanan ke daerah endemik schistosomiasis atau tuberkulosis juga harus dipertimbangkan. Kemungkinan penyakit sistemik yang menyertai seperti hipertensi, penyakit hati dan koagulopati harus diselidiki bersama dengan gambaran sistemik keganasan seperti penurunan berat badan, kehilangan nafsu makan atau nyeri tulang. Pemeriksaan pasien juga harus mencakup pengukuran tekanan darah, karena ada beberapa laporan kasus yang menunjukkan adanya hubungan antara hipertensi yang tidak terkontrol dan hematospermia.^{131,132}

Urinalisis harus dilakukan bersamaan dengan pengiriman urine untuk kultur dan tes sensitivitas, serta mikroskop. Jika tuberkulosis atau schistosomiasis adalah penyebab yang dicurigai, air mani atau sekresi prostat harus dikirim untuk dianalisis. Skrining penyakit menular seksual lengkap, termasuk urine yang dikeluarkan pertama serta sampel serum dan genitourinari, harus diuji untuk virus Chlamydia, Ureaplasma dan Herpes Simplex.

PSA harus diperiksa pada pria berusia >40 tahun yang telah dikonseling dengan tepat. Hitung darah lengkap, tes fungsi hati, dan pemeriksaan pembekuan harus dilakukan untuk mengidentifikasi penyakit sistemik. Pemeriksaan colok dubur juga harus dilakukan, dan meatus diperiksa ulang setelah colok dubur.¹³³ Deteksi nodul teraba di prostat penting karena hubungan antara hematospermia dan kanker prostat dapat terjadi

MRI semakin banyak digunakan sebagai modalitas pencitraan definitif untuk menyelidiki hematospermia. Kemampuan MRI multiplanar untuk secara akurat mewakili perubahan struktural pada prostat, vesikula seminalis, ampula vas deferens, dan saluran ejakulasi telah memungkinkan teknik ini menjadi sangat berguna dalam menentukan asal kista prostat dan dalam menentukan manajemen bedah yang optimal.¹³⁴ Penambahan *endorectal coil* dapat meningkatkan akurasi diagnostik untuk mengidentifikasi lokasi dan kemungkinan penyebab perdarahan.¹³⁵

Sistoskopi telah dimasukkan dalam sebagian besar protokol investigasi yang disarankan pada pasien dengan berisiko tinggi (pasien yang refrakter terhadap pengobatan konservatif dan yang memiliki hematospermia persisten). Pemeriksaan ini memungkinkan visualisasi langsung dari struktur utama di saluran kemih yang dapat dikaitkan dengan penyebab hematospermia, seperti polip, uretritis, kista prostat, benda asing, kalsifikasi, dan kelainan pembuluh darah.^{136,137} Tindakan vesikuloskopi dan USG transrektal juga dapat dilakukan.

Melanospermia adalah konsekuensi dari melanoma ganas yang melibatkan saluran genitourinari dan merupakan kondisi langka yang telah dilaporkan dalam dua laporan kasus.^{138,139} Kromatografi sampel semen dapat digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan melanin jika diperlukan.

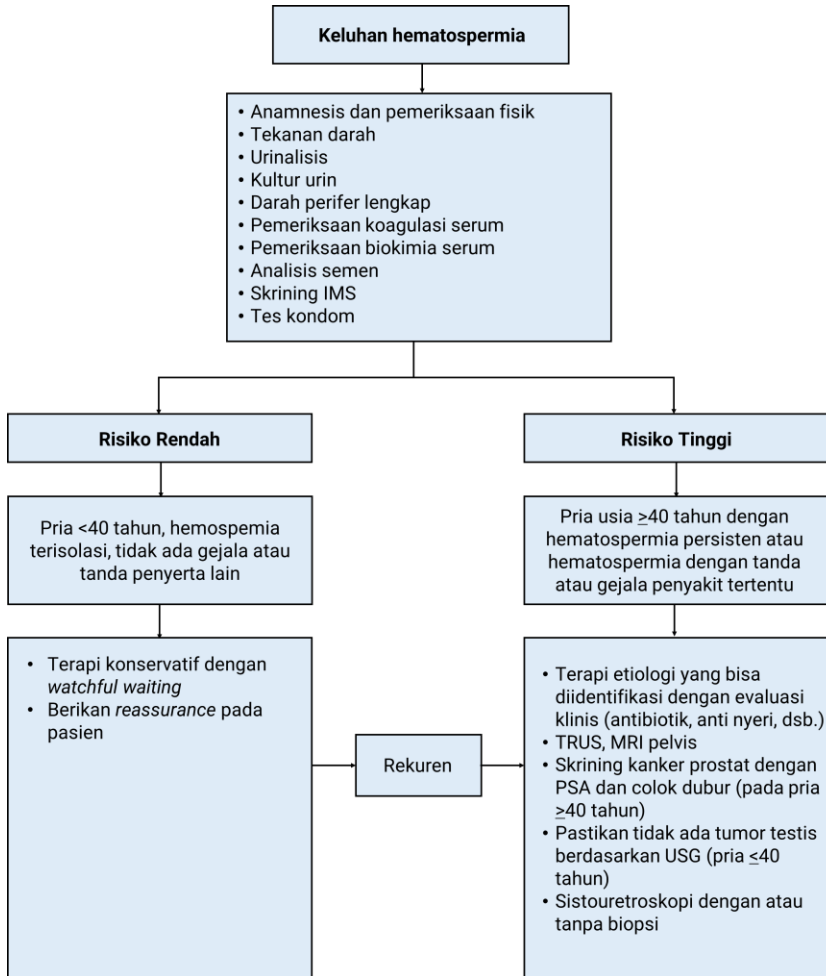
3.8.3 Penatalaksanaan Penyakit

Penatalaksanaan konservatif umumnya merupakan pilihan pengobatan utama ketika pasien berusia <40 tahun dan mengalami satu episode hematospermia. Tujuan utama pengobatan adalah untuk mengecualikan kondisi ganas seperti kanker prostat dan kandung kemih dan mengobati penyebab mendasar lainnya. Jika tidak ditemukan patologi, maka pasien dapat diyakinkan kembali.¹⁴⁰

Pasien dewasa dengan hematospermia berulang membutuhkan intervensi yang lebih agresif. Terapi antibiotik yang tepat harus diberikan kepada pasien yang mengalami infeksi urogenital atau IMS. Varises uretra atau prostat atau pembuluh angiodiplastik dapat mengalami fulgurasi, sedangkan kista, salah satu dari vesikula seminalis atau uretra prostat, dapat diaspirasi secara transrektal. Obstruksi duktus ejakulasi ditangani dengan insisi transurethral pada muara duktus.^{141,142} Kondisi sistemik harus diperlakukan dengan tepat.^{143,144} Pria dapat dikelompokkan ke dalam kelompok berisiko tinggi adalah: usia >40 tahun, hematospermia berulang atau persisten, risiko kanker prostat (misalnya, riwayat keluarga positif), dan/atau mengalami hematuria secara bersamaan.

Tabel 41. Rekomendasi penatalaksanaan hematospermia berulang

Rekomendasi	Derajat rekomendasi
Lakukan anamnesis terhadap riwayat medis dan seksual lengkap dengan pemeriksaan fisik terperinci.	Kuat
Skrining pria berusia >40 tahun dengan hematospermia persisten untuk kanker prostat.	Lemah
Pertimbangkan modalitas pencitraan non-invasif (USG transrektal dan MRI) pada pria berusia >40 tahun atau pria segala usia dengan hematospermia persisten atau refrakter.	Lemah
Pertimbangkan metode invasif seperti sistoskopi dan vesikuloskopi jika metode non-invasif tidak meyakinkan atau pada pasien dengan hematospermia berulang.	Lemah



Gambar 9. Algoritma penatalaksanaan hematospermia

Daftar Pustaka

1. Althof, S.E., et al. Contemporary Management of Disorders of Male Orgasm and Ejaculation. *Urology*, 2016. 93: 9.
2. Sihotang RC, Alvonico T, Taher A, Birowo P, Rasyid N, Atmoko W. Premature ejaculation in patients with lower urinary tract symptoms: a systematic review. *Int J Impot Res*. 2021 Jul;33(5):516-524.
3. Wiggins, A., et al. The Penile Sensitivity Ratio: A Novel Application of Biothesiometry to Assess Changes in Penile Sensitivity. *J Sex Med*, 2019. 16: 447.
4. Khan, H.L., et al. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotypes and trinucleotide repeats of androgen receptor exert a combinatorial effect on hormonal milieu in patients with lifelong premature ejaculation. *Andrology*, 2018. 6: 916.
5. Waldinger, M.D., et al. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part I—validity of DSM-IV-TR. *J Sex Med*, 2006. 3: 682.
6. Waldinger, M.D. The pathophysiology of lifelong premature ejaculation. *Transl Androl Urol*, 2016.5: 424.
7. Carani, C., et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90: 6472.
8. Laumann, E.O., et al. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *Jama*, 1999. 281: 537.
9. Symonds, T., et al. Further evidence of the reliability and validity of the premature ejaculation diagnostic tool. *Int J Impot Res*, 2007. 19: 521.
10. Verze, P., et al. Premature Ejaculation Among Italian Men: Prevalence and Clinical Correlates From an Observational, Non-Interventional, Cross-Sectional, Epidemiological Study (IEPR). *Sexual medicine*, 2018. 6: 193.
11. Sihotang, R.C., et al. Premature ejaculation in patients with lower urinary tract symptoms: a systematic review. *Int J Impot Res*, 2020.
12. El-Nashaar, A., et al. Antibiotic treatment can delay ejaculation in patients with premature ejaculation and chronic bacterial prostatitis. *J Sex Med*, 2007. 4: 491.
13. Rowland, D., et al. Self-reported premature ejaculation and aspects of sexual functioning and satisfaction. *J Sex Med*, 2004. 1: 225.
14. Byers, E.S., et al. Premature or rapid ejaculation: heterosexual couples' perceptions of men's ejaculatory behavior. *Arch Sex Behav*, 2003. 32: 261.
15. Laumann, E.O., et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res*, 2005. 17: 39.
16. Porst, H., et al. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (EPPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol*, 2007. 51: 816
17. Solursh, D.S., et al. The human sexuality education of physicians in North American medical schools. *Int J Impot Res*, 2003. 15 Suppl 5: S41.
18. Sotomayor, M. The burden of premature ejaculation: the patient's perspective. *J Sex Med*, 2005. 2 Suppl 2: 110.
19. Zucker, I., et al. Majority of men with premature ejaculation do not receive pharmacotherapy. *Int J Impot Res*, 2022.
20. Cilio, S., et al. Premature ejaculation among men with erectile dysfunction-findings from a real-life cross-sectional study. *Int J Impot Res*, 2022.

21. Parnham, A., et al. Classification and definition of premature ejaculation. *Transl Androl Urol*, 2016, 5: 416.
22. Organization, W.H. International Classification of Diseases 11th Revision for Mortality and Morbidity Statistics (ICD- 11-MMS). The global standard for diagnostic health information. 2018.
23. Serefoglu, E.C., et al. An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for the Definition of Premature Ejaculation. *J Sex Med*, 2014. 11: 1423.
24. Waldinger, M.D., et al. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II—proposals for DSM-V and ICD-11. *J Sex Med*, 2006. 3: 693.
25. Shabsigh, R. Diagnosing premature ejaculation: a review. *J Sex Med*, 2006. 3 Suppl 4: 318.
26. Rowland, D.L., et al. Premature ejaculation: psychophysiological considerations in theory, research, and treatment. *Annu Rev Sex Res*, 1997. 8: 224.
27. Althof, S.E. Prevalence, characteristics and implications of premature ejaculation/rapid ejaculation. *J Urol*, 2006. 175: 842.
28. Waldinger, M.D., et al. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res*, 2004. 16: 369.
29. Rosen, R.C., et al. Correlates to the clinical diagnosis of premature ejaculation: results from a large observational study of men and their partners. *J Urol*, 2007. 177: 1059.
30. Lee, W.K., et al. - Can estimated intravaginal ejaculatory latency time be used interchangeably with stopwatch-measured intravaginal ejaculatory latency time for the diagnosis of lifelong premature ejaculation? *Urology*. 85(2):375 80, 2015 Feb., 2015.
31. Symonds, T., et al. Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. *Eur Urol*, 2007. 52: 565.
32. Arafa, M., et al. Development and evaluation of the Arabic Index of Premature Ejaculation (AIEP). *J Sex Med*, 2007. 4: 1750.
33. Pryor, J.L., et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*, 2006. 368: 929.
34. Rosen, R.C., et al. Development and validation of four-item version of Male Sexual Health Questionnaire to assess ejaculatory dysfunction. *Urology*, 2007. 69: 805.
35. Xi, Y., et al. The masturbatory premature ejaculation diagnostic tool (MEPDT): A novel psychometric tool to evaluate premature ejaculation during masturbation. *Andrology*, 2022. 10: 333.
36. Althof, S.E. Psychosexual therapy for premature ejaculation. *Transl Androl Urol*, 2016. 5: 475.
37. Cormio, L., et al. The Combination of Dapoxetine and Behavioral Treatment Provides Better Results than Dapoxetine Alone in the Management of Patients with Lifelong Premature Ejaculation. *J Sex Med*, 2015. 12: 1609.
38. Pavone, C., et al. Premature ejaculation: Pharmacotherapy vs group psychotherapy alone or in combination. *Arch Ital Urol Androl*, 2017. 89: 114.

39. Melnik, T., et al. Psychosocial interventions for premature ejaculation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: Cd008195.
40. Porst, H., et al. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: integrated analyses of two phase 3 dapoxetine trials. *J Sex Med*, 2010. 7: 2231.
41. EMA. Fortacin: Summary of product characteristics. 2014. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002693/human_med_001704.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
42. Qin, Z., et al. Safety and efficacy characteristics of oral drugs in patients with premature ejaculation: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Impot Res*, 2019.
43. Rowland, D., et al. Practical tips for sexual counseling and psychotherapy in premature ejaculation. *J Sex Med*, 2011. 8 Suppl 4: 342.
44. Martin-Tuite, P., et al. Management Options for Premature Ejaculation and Delayed Ejaculation in Men. *Sex Med Rev*, 2020. 8: 473.
45. Ventus, D., et al. Vibrator-Assisted Start-Stop Exercises Improve Premature Ejaculation Symptoms: A Randomized Controlled Trial. *Arch Sex Behav*, 2020. 49: 1559.
46. McMahon, C.G., et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med*, 2011. 8: 524.
47. McMahon, C., et al. The Asia-Pacific Flexible Dose Study of Dapoxetine and Patient Satisfaction in Premature Ejaculation Therapy: The PASSION Study. *Sex Med*, 2016. 4: e18.
48. Yue, F.G., et al. Efficacy of Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: a meta-analysis of randomized clinical trials on intravaginal ejaculatory latency time, patient-reported outcomes, and adverse events. *Urology*, 2015. 85: 856.
49. Verze, P., et al. Comparison of Treatment Emergent Adverse Events in Men With Premature Ejaculation Treated With Dapoxetine and Alternate Oral Treatments: Results From a Large Multinational Observational Trial. *J Sex Med*, 2016. 13: 194.
50. Abu El-Hamd, M., et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of the on-demand use of paroxetine, dapoxetine, sildenafil and combined dapoxetine with sildenafil in treatment of patients with premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial. *Andrologia*, 2018. 50.
51. Zhong, C., et al. Reasons and treatment strategy for discontinuation of dapoxetine treatment in premature ejaculation patients in China: A retrospective observational study. *Andrologia*, 2022. 54: 1598.
52. Park, H.J., et al. Discontinuation of Dapoxetine Treatment in Patients With Premature Ejaculation: A 2-Year Prospective Observational Study. *Sex Med*, 2017. 5: e99.
53. Waldinger, M.D., et al. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 1994. 151: 1377.
54. Olivier, B., et al. Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. *Int Clin Psychopharmacol*, 1998. 13 Suppl 6: S9.
55. Zhang, D., et al. Paroxetine in the treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta- analysis. *BMC Urol*, 2019. 19: 2.

56. Nyandra IM, Pangkahila W, Raka-Sudewi AA, Bagiada INA. Flouxetine Improved Intravaginal Ejaculatory Latency Time Through Decreased Levels Of Interferon-Gamma And Increased Levels Of Serotonin In Patient With Premature Ejaculation. *Indonesian Journal of Biomedical Sciences*. 2012;6(2)
57. Choi, J.B., et al. Efficacy and Safety of On Demand Clomipramine for the Treatment of Premature Ejaculation: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial. *J Urol*, 2019. 201: 147.
58. Zhou, Z., et al. The network meta-analysis of "on-demand" and "daily" use of paroxetine in treating men with premature ejaculation from randomized controlled trials. *Andrologia*, 2022. 54: e14388.
59. Waldinger, M.D., et al. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol*, 1998. 18: 274.
60. Tanrikut, C., et al. Antidepressant-associated changes in semen parameters. *Urology*, 2007. 69: 185.e5.
61. Yogiswara N, Azmi Y, Azmi YA. A network meta- analysis on comparative efficacy and tolerability of on demand therapy for premature ejaculation. *Bali Med J*. 2020;9(3): 591-598
62. Liu, H., et al. Comparative efficacy and safety of drug treatment for premature ejaculation: A systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Andrologia*, 2020: e13806.
63. Sutton, M., et al. Promescent Has a Cytotoxic Impact on Fresh Human Sperm In Vitro. *Urology*, 2018. 114: 95.
64. Porst, H., et al. Fortacin Spray for the Treatment of Premature Ejaculation. *Urologia*, 2017. 84: 1.
65. Henry, R., et al. TEMEP: Topical Eutectic-Like Mixture for Premature Ejaculation. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008. 5: 251.
66. Dinsmore, W.W., et al. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMEP): a novel aerosol- delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. *BJU Int*, 2007. 99: 369.
67. Waldinger, M.D. Drug treatment options for premature ejaculation. *Expert Opin Pharmacother*, 2018.19: 1077.
68. Wyllie, M.G., et al. The role of local anaesthetics in premature ejaculation. *BJU Int*, 2012. 110: E943.
69. Morales, A. Evolving therapeutic strategies for premature ejaculation: The search for on-demand treatment - topical versus systemic. *Can Urol Assoc J*, 2012. 6: 380.
70. Frink, M.C., et al. Influence of tramadol on neurotransmitter systems of the rat brain. *Arzneimittelforschung*, 1996. 46: 1029.
71. Lu, Y., et al. The Influence of Tramadol on Intravaginal Ejaculatory Latency Time and Sexual Satisfaction Score in Treating Patients With Premature Ejaculation: A Network Meta-Analysis. *Am J Mens Health*, 2021. 15: 15579883211057713.
72. Tan, H., et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of "on-demand" use of tramadol vs "on-demand" use of paroxetine in the management of patients with premature ejaculation. *Int J Clin Pract*, 2021. 75: e14825.
73. FDA, Warning letter to William Weldon, CEO & Chairman of Johnson & Johnson, regarding Ultram- ER web advertisement. 2009.

74. McMahon, C.G., et al. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. *BJU Int*, 2006. 98: 259.
75. Wang, W.F., et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *Int J Androl*, 2006. 29: 503.
76. Zhang, X., et al. Phosphodiesterase-5 Inhibitors for Premature Ejaculation: Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *Am J Mens Health*, 2020. 14: 1557988320916406.
77. Bai, Y., et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Plus Phosphodiesterase-5 Inhibitors for Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*, 2015. 86: 758.
78. Bhat, G.S., et al. Effectiveness of 'on demand' silodosin in the treatment of premature ejaculation in patients dissatisfied with dapoxetine: a randomized control study. *Cent European J Urol*, 2016. 69: 280.
79. Tuken, M., et al. On-demand Modafinil Improves Ejaculation Time and Patient-reported Outcomes in Men With Lifelong Premature Ejaculation. *Urology*, 2016. 94: 139.
80. Kim, J.J., et al. Effects of glans penis augmentation using hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *Int J Impot Res*, 2004. 16: 547.
81. Kwak, T.I., et al. Long-term effects of glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *Int J Impot Res*, 2008. 20: 425.
82. Clement, P., et al. Inhibition of ejaculation by the non-peptide oxytocin receptor antagonist GSK557296: a multi-level site of action. *Br J Pharmacol*, 2013. 169: 1477.
83. McMahon, C., et al. The Oxytocin Antagonist Cligosiban Prolongs Intravaginal Ejaculatory Latency and Improves Patient-Reported Outcomes in Men with Lifelong Premature Ejaculation: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Proof-of-Concept Trial (PEPIX). *J Sex Med*, 2019. 16: 1178.
84. Jiang, M., et al. The efficacy of regular penis-root masturbation, versus Kegel exercise in the treatment of primary premature ejaculation: A quasi-randomised controlled trial. *Andrologia*, 2020. 52: e13473.
85. 912. Shechter, A., et al. Transcutaneous functional electrical stimulation—a novel therapy for premature ejaculation: results of a proof of concept study. *Int J Impot Res*, 2020. 32: 440.
86. Uribe, O.L., et al. Transcutaneous electric nerve stimulation to treat patients with premature ejaculation: phase II clinical trial. *Int J Impot Res*, 2020. 32: 434.
87. Sahin, S., et al. A Prospective Randomized Controlled Study to Compare Acupuncture and Dapoxetine for the Treatment of Premature Ejaculation. *Urol Int*, 2016. 97: 104.
88. Joshi, A.M., et al. Role of Yoga in the Management of Premature Ejaculation. *World J Mens Health*, 2020. 38: 495.
89. Gao J, Xu C, Zhang J, et al. Effects of Adult Male Circumcision on Premature Ejaculation: Results from a Prospective Study in China. *Biomed Research International*. 2015
90. Yang, J., et al. Correlation between age and curative effects of selective dorsal neurectomy for primary premature ejaculation. *Adv Clin Exp Med*, 2022. 31: 837.
91. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. 2013, Arlington, VA [access date: 1 June 2013].

92. Di Sante, S., et al. Epidemiology of delayed ejaculation. *Transl Androl Urol*, 2016. 5: 541.
93. Shin, D.H., et al. The Evaluation and Treatment of Delayed Ejaculation. *Sex Med Rev*, 2014. 2: 121.
94. Abdel-Hamid, I.A., et al. Delayed Ejaculation: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *World J Mens Health*, 2018. 36: 22.
95. Morgentaler, A., et al. Delayed Ejaculation and Associated Complaints: Relationship to Ejaculation Times and Serum Testosterone Levels. *J Sex Med*, 2017. 14: 1116.
96. Paduch, D.A., et al. Clinical and Demographic Correlates of Ejaculatory Dysfunctions Other Than Premature Ejaculation: A Prospective, Observational Study. *J Sex Med*, 2015. 12: 2276.
97. Butcher, M.J., et al., Treatment of Delayed Ejaculation, in *The Textbook of Clinical Sexual Medicine*, W.W. IsHak, Editor. 2017, Springer International Publishing: Cham.
98. Rowland, D., et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med*, 2010. 7: 1668.
99. Althof, S.E. Psychological interventions for delayed ejaculation/orgasm. *Int J Impot Res*, 2012. 24: 131.
100. Nelson, C.J., et al. Assessment of penile vibratory stimulation as a management strategy in men with secondary retarded orgasm. *Urology*, 2007. 69: 552.
101. Soler, J.M., et al. Midodrine improves orgasm in spinal cord-injured men: the effects of autonomic stimulation. *J Sex Med*, 2008. 5: 2935.
102. Geboes, K., et al. Primary anejaculation: diagnosis and therapy. *Fertil Steril*, 1975. 26: 1018.
103. Ohl, D.A., et al. Anejaculation and retrograde ejaculation. *Urol Clin North Am*, 2008. 35: 211.
104. Ohl DA, Quallich SA, Sønksen J, Brackett NL, Lynne CM. Anejaculation and retrograde ejaculation. *Urologic Clinics of North America*. 2008 May 1;35(2):211-20.
105. Schatte Edward, C., et al. Treatment of infertility due to anejaculation in the male with electroejaculation and intracytoplasmic sperm injection. *J Urol*, 2000. 163: 1717.
106. Parnham, A., et al. Retrograde ejaculation, painful ejaculation and hematospermia. *Translational Andrology and Urology*, 2016. 5: 592.
107. Edwards, A. Chronic disease of the colliculus seminalis. *Brit Med J*, 1909. 2: 1672.
108. Grosse, A.B. Remarks on Impotentia Cocundi and Sexual Neurasthenia and Their Treatment. *California State J Med*, 1911. 9: 25.
109. Tran, C.N., et al. Sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *World J Urol*, 2013. 31: 741.
110. Kleinberg, L., et al. Treatment-related symptoms during the first year following transperineal 125I prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. 28: 985.
111. Koeman, M., et al. Orgasm after radical prostatectomy. *Brit J Urol*, 1996. 77: 861. h
112. Merrick, G.S., et al. Short-term sexual function after prostate brachytherapy. *Int J Cancer*, 2001.96: 313.
113. Butler, J.D., et al. Painful ejaculation after inguinal hernia repair. *J Royal Soc Med*, 1998. 91: 432.

114. Aizenberg, D., et al. Painful ejaculation associated with antidepressants in four patients. *J Clin Psych*, 1991. 52: 461.
115. Kaplan, H.S. Post-ejaculatory pain syndrome. *J Sex Marital Ther*, 1993. 19: 91.
116. Demyttenaere, K., et al. Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2002. 12: 337.
117. Jordi, P., et al. Management of ejaculation pain with topiramate: a case report. *Clin J Pain*, 2004.20: 368.
118. Cornel, E.B., et al. The effect of biofeedback physical therapy in men with Chronic Pelvic Pain Syndrome Type III. *Eur Urol*, 2005. 47: 607.
119. Tuhkanen, K., et al. Sexual function of LUTS patients before and after neodymium laser prostatectomy and transurethral resection of prostate. A prospective, randomized trial. *Urol Int*, 2004. 73: 137.
120. Krause, W. Transurethral resection of the ejaculatory ducts for treating ejaculatory symptoms. *BJU Int*, 2005. 96: 1145.
121. Proctor, K.G., et al. The effect of sympathomimetic drugs on post-lymphadenectomy aspermia. *J Urol*, 1983. 129: 837.
122. Gilja, I., et al. Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment. *Eur Urol*, 1994. 25: 226.
123. Jefferys, A., et al. The management of retrograde ejaculation: a systematic review and update. *Fertil Steril*, 2012. 97: 306.
124. Salonia A. EAU Guidelines in Sexual and Reproductive Health. 2023
125. Jenkins, L.C., et al. Delayed orgasm and anorgasmia. *Fertil Steril*, 2015. 104: 1082.
126. Jenkins LC, Mulhall JP. *Delayed orgasm and anorgasmia. Fertility and sterility*. 2015 Nov 1;104(5):1082-8.
127. Ahmad, I., et al. Hemospermia. *J Urol*, 2007. 177: 1613.
128. Jefferys, A., et al. The management of retrograde ejaculation: a systematic review and update. *Fertil Steril*, 2012. 97: 306.
129. Mulhall, J.P., et al. Hemospermia: diagnosis and management. *Urology*, 1995. 46: 463
130. Akhter, W., et al. Should every patient with hematospermia be investigated? A critical review. *Centr Eur J Urol*, 2013. 66: 79.
131. Hosseinzadeh, K., et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Hematospermia. *J Am Coll Radiol*, 2017.14: S154.
132. Bhaduri, S., et al. Haematospermia associated with malignant hypertension. *Sex Transm Infect*, 1999. 75: 200.
133. Munkelwitz, R., et al. Current perspectives on hematospermia: a review. *Journal of Andrology*, 1997. 18: 6.
134. Cho, I.R., et al. Magnetic resonance imaging in hemospermia. *J Urol*, 1997. 157: 258.
135. Lencioni, R., et al. Endorectal coil MR imaging findings in hemospermia. *Magma (New York, N.Y.)*, 1999. 8: 91.
136. Li, Y.-F., et al. Imaging diagnosis, transurethral endoscopic observation, and management of 43 cases of persistent and refractory hematospermia. *Journal of Andrology*, 2012. 33: 906.
137. Cui, Z.-Q., et al. [Transurethral seminal vesiculoscopy combined with finasteride for recurrent hematospermia]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2014. 20: 536.

138. Lowell, D.M., et al. Melanospermia: a hitherto undescribed entity. *J Urol*, 1966. 95: 407.
139. Smith, G.W., et al. Melanospermia: an unusual presentation of malignant melanoma. *J Urol*, 1973. 110: 314.
140. Kumar, P., et al. Haematospermia - a systematic review. *Ann R Coll Surg Engl*, 2006. 88: 339
141. Manohar, T., et al. Transrectal ultrasound- and fluoroscopic-assisted transurethral incision of ejaculatory ducts: a problem-solving approach to nonmalignant hematospermia due to ejaculatory duct obstruction. *J Endourol*, 2008. 22: 1531.
142. Fuse, H., et al. Transurethral incision for hematospermia caused by ejaculatory duct obstruction. *Arch Androl*, 2003. 49: 433.
143. Mittal, P.K., et al. Hematospermia Evaluation at MR Imaging. *Radiographics*, 2016. 36: 1373.
144. Suh, Y., et al. Etiologic classification, evaluation, and management of hematospermia. *Transl Androl Urol*, 2017. 6: 959.

BAB IV

GANGGUAN KEINGINAN SEKSUAL YANG RENDAH DAN HASRAT SEKSUAL HIPOAKTIF PADA PRIA

Doddy M. Soebadi, M. Ayodhia Soebadi, Fikri Rizaldi, Syarif

4.1 Definisi, klasifikasi dan epidemiologi

Definisi hasrat seksual tidaklah mudah oleh karena sifat dasarnya yang rumit dan dikonsepsikan dengan berbagai metode. Hasrat seksual mengacu pada dorongan yang timbul dari rangsangan internal dan eksternal (visual, pendengaran, sentuhan, dan penciuman) untuk mencari atau menciptakan kesempatan untuk terlibat dalam perilaku seksual. Hasrat seksual adalah hasil dari interaksi positif antara proses kognitif internal (pikiran, fantasi, dan imajinasi), mekanisme neurofisiologis (gairah sentral) dan komponen afektif (suasana hati dan kondisi emosional), yang dasar biologisnya hampir tidak diketahui pada manusia.¹ Berdasarkan DSM-V, definisi gangguan hasrat seksual hipoaktif pria (*male hypoactive sexual desire disorder [HSDD]*) adalah "ketiadaan fantasi seksual atau keinginan untuk berhubungan seksual secara terus menerus atau berulang".² Menurut ICD-10, hilang atau berkurangnya hasrat seksual sebaiknya menjadi masalah utama dan bukan gangguan seksual lain yang menyertai, semisal DE.³ Berdasarkan *International Consultation on Sexual Medicine (ICSM)* ke-4, definisi HSDD adalah ketiadaan atau kekurangan fantasi seksual atau erotis dan keinginan untuk melakukan aktivitas seksual yang terus menerus atau rekuren.⁴

Mengenai kriteria durasi, LSD (*low sexual desire*) terjadi bila kurangnya minat dalam seks secara signifikan selama satu bulan terakhir. Kriteria frekuensi (gejala hasrat rendah hadir dalam 75% atau lebih dari hubungan seksual) sebaiknya diperhitungkan. Faktor risiko LSD dapat dibagi menjadi LSD primer (tidak terkait dengan kondisi yang menyebabkan hilangnya libido seperti hipogonadisme, hiperprolaktinemia, dan obat psikoaktif) atau LSD sekunder (kondisi yang disebutkan diatas). Sebuah survei representatif di Amerika Serikat menunjukkan 28% pria melaporkan kurangnya hasrat, dengan 65% diantaranya merasa terganggu oleh LSD. Pendapat para ahli menunjukkan tipe LSD yang didapat dan situasional adalah subtype paling umum pada pria.¹ Angka prevalensi hasrat seksual rendah (LSD pada survei pria di Jerman sekitar 4,7% (n = 12.646).⁵

LSD secara umum dapat dibagi menjadi tiga subtype

- Seumur hidup/Generalisata

Pria tersebut memiliki sedikit atau tidak ada keinginan untuk rangsangan seksual (dengan pasangan atau sendirian) dan tidak pernah melakukannya.

- Didapat/Generalisata

Pria tersebut sebelumnya memiliki ketertarikan seksual pada pasangannya, akan tetapi kurang tertarik pada aktivitas seksual, berpasangan atau sendiri.

- Didapat/Situasional

Pria yang sebelumnya tertarik secara seksual pada pasangannya, tetapi saat ini tidak memiliki ketertarikan seksual pada pasangannya. Pria tersebut masih memiliki keinginan untuk melakukan rangsangan seksual (sendiri atau dengan orang lain selain pasangannya saat ini).¹

4.2 Patofisiologi

Levine mengusulkan tiga komponen hasrat seksual sebagai etiologi dari LSD, yakni dorongan (biologis), motivasi (psikologis) dan keinginan (budaya).⁶ Namun, dalam survei dan praktik klinis ketiga komponen itu biasanya saling berkaitan.⁷

4.2.1 Aspek Psikologis

Adanya pikiran negatif selama berhubungan seksual seperti kekhawatiran tentang ereksi, kurangnya bayangan erotis, dan sikap menghindari seksualitas dapat memprediksi adanya LSD pada pria.^{8,9} Perasaan malu selama berhubungan seksual (misalnya oleh karena gangguan ereksi) lebih mengkarakterisasi LSD pada pria dibandingkan pada wanita pada kondisi yang sama.¹⁰ Meskipun hasil survei menunjukkan LSD pada pria lebih jarang dibandingkan pada wanita, LSD pria adalah keluhan paling sering ditemukan pada terapi pasangan.¹¹ Oleh karena itu, peran faktor pasangan sebaiknya lebih diperhatikan pada pasien LSD. Kecemasan pria juga berpengaruh terhadap LSD pria, oleh karena itu pasien dianjurkan mengalihkan perhatiannya ke sisi erotis dibandingkan mencemaskan hal-hal lainnya.¹² Akhirnya, pendekatan terapi psikologis sebaiknya memfokuskan pada perbedaan hasrat seksual masing-masing pasangan, bukan pada pasien dengan LSD rendah, sehingga dapat

menurunkan stigma dan memberikan peluang baru dalam mengelola hasrat seksual dalam suatu hubungan.¹³

4.2.2 Aspek Biologis

Testosteron adalah faktor yang berpengaruh pada hasrat seksual pria. Namun, hal ini tidak berhubungan langsung dengan kadar testosteron dalam sirkulasi sistemik, terutama pada pria berusia lebih tua.¹⁴ (vitamin D) Komponen biologis dan psikologis yang berpengaruh pada LSD ditunjukkan pada Tabel 42.^{15,16}

Tabel 42. Penyebab LSD pada pria^{15,16}

Defisiensi androgen
Hiperprolaktinemia
Cemas dan rasa marah
Depresi
Masalah dengan pasangan
Stroke
Terapi antidepresan
Epilepsi
Sindroma stres pasca trauma
Gagal ginjal
Penyakit jantung koroner dan gagal jantung
Penuaan
Infeksi HIV
Gangguan makan dan binaraga
Disfungsi ereksi
Sindroma nyeri pelvis kronis / prostatitis

4.3 Faktor Risiko

Survei internasional *Global Study of Sexual Attitudes dan Behaviour* yang menyertakan 13.882 wanita dan 13.618 pria dari 29 negara menunjukkan faktor risiko LSD antara lain rentang usia 60-69 dan 70-80 tahun, kesehatan yang buruk, penyakit pembuluh darah, merokok, mempercayai usia menurunkan kemampuan seksual, perceraian dalam 3 tahun terakhir, masalah finansial dalam 3 tahun terakhir, depresi berat, kekhawatiran akan masa depan

hubungan berpasangan, dan berhubungan seksual kurang dari 1 kali/minggu. Penelitian pada pria Jerman menunjukkan EP, DE, dan LUTS berhubungan dengan LSD. Sementara itu, pria dengan anak lebih dari dua, sering melakukan masturbasi, mempunyai kepercayaan diri yang tinggi cenderung tidak mengalami LSD.^{17,18}

4.4 Pemeriksaan Diagnostik

4.4.1 Kuesioner Penilaian

Salah satu kuesioner yang bisa dipakai adalah *Sexual Desire Inventory* (SDI). Kuesioner ini terdiri dari 14 pertanyaan yang menilai kekuatan, frekuensi, dan keinginan individu melakukan aktivitas seksual dengan orang lain maupun diri sendiri. SDI menunjukkan hasrat dapat dibedakan menjadi dua, yakni hasrat seksual berpasangan (*dyadic*) dan tunggal. Keinginan *dyadic* mengacu pada keinginan untuk terlibat dalam aktivitas seksual dengan orang lain dan berbagi keintiman dengan orang lain, sementara keinginan soliter mengacu pada keinginan untuk terlibat perilaku seksual sendiri dan melibatkan keinginan untuk menahan diri dari keintiman dan berbagi dengan orang lain.¹⁹

4.4.2 Pemeriksaan Fisik dan Penunjang

Pemeriksaan riwayat medis dan seksual menyeluruh sebaiknya dilakukan pada pasien dengan keluhan LSD. Penilaian depresi dan masalah dengan pasangan sebaiknya dinilai dan ditanyakan. Penilaian endokrin, kadar testosteron total, prolaktin dan hormon tiroid sebaiknya dilakukan sesuai gejala penyerta.²⁰⁻²³

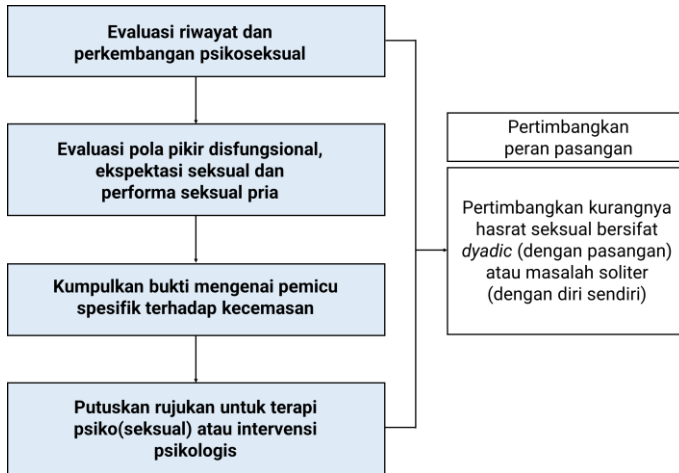
4.5 Terapi

Terapi LSD sebaiknya menyesuaikan etiologi yang mendasari.

4.5.1 Intervensi psikologis

Intervensi psikologis dengan fokus strategi kognitif dan perilaku dapat bermanfaat pada pasien pria. (Gambar 10)^{24,25} Perawatan *mindfulness* bisa menjadi pilihan terapi, karena pasangan dapat mengalami perubahan berkaitan dengan usia secara bersamaan dan interdependen. Hal ini membantu untuk memenuhi kebutuhan kesehatan seksual dari pasangan LSD dibandingkan dengan tata laksana pasien secara individu.²⁶ Perbedaan hasrat seksual sering ditemukan pada pasangan dan mencerminkan bagian alami kehidupan serta dinamika pasangan. Pendekatan klinis cara ini kurang memberi stigma pada

pasien karena mempertimbangkan variasi normal dan hasrat seksual yang terjadi sepanjang hidup.¹³



Gambar 10. Evaluasi psikologis pasien dengan LSD

4.5.2 Farmakoterapi

LSD oleh karena kadar testosteron yang rendah dapat diterapi menggunakan beberapa formulasi testosteron. Efek testosteron antara lain motivasi seksual dan adanya hasrat seksual. Tujuan pemberian testosteron adalah menjaga kadar testosteron dalam rentang fisiologis.²¹

Hiperprolaktinemia dapat menyebabkan LSD dan penyebab tersering adalah adenoma hipofisis yang mensekresi prolaktin. Adenoma ini dapat diagnosis dengan MRI kelenjar hipofisis dan diterapi menggunakan agen agonis dopamin.²⁷ Gangguan endokrin yang menyertai seperti hipotiroidisme, hipertiroidisme, dan diabetes sebaiknya segera ditangani. Farmakoterapi juga dapat digunakan untuk mengobati depresi berat, akan tetapi antidepresan dapat mempengaruhi fungsi seksual secara negatif. Psikoterapi dapat meningkatkan efek farmakoterapi, terutama pasien LSD dengan depresi.²⁸

Tabel 43. Rekomendasi terapi LSD

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Lakukan diagnosis dan klasifikasi hasrat seksual rendah (LSD) berdasarkan riwayat medis dan seksual, dapat menggunakan kuesioner yang telah divalidasi.	Lemah
Lakukan pemeriksaan fisik dalam penilaian LSD untuk mengidentifikasi kelainan anatomi yang terkait dengan LSD atau disfungsi seksual lainnya, terutama disfungsi ereksi.	Lemah
Lakukan tes laboratorium untuk menyingkirkan kelainan endokrin.	Kuat
Modulasi terapi kronis yang dapat berdampak negatif terhadap hasrat seksual.	Lemah
Berikan terapi testosteron apabila LSD berkaitan dengan tanda dan gejala defisiensi testosteron.	Kuat

Daftar Pustaka

1. European society for sexual medicine. The ESSM Manual of sexual medicine. 2nd updated edition 2015. Medix Publishers, Amsterdam.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. 2013, Arlington, VA [access date: 1 June 2013]. dsm.psychiatryonline.org.
3. WHO, International statistical classification of diseases and related health problems. Vol. 1. 2004.
4. McCabe, M.P., et al. Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med*, 2016. 13: 135.
5. Meissner, V.H., et al. Factors Associated with Low Sexual Desire in 45-Year-Old Men: Findings from the German Male Sex-Study. *J Sex Med*, 2019. 16: 981.
6. Levine, S.B. The nature of sexual desire: a clinician's perspective. *Arch Sex Behav*, 2003. 32: 279.
7. Rubio-Aurioles, E., et al. Standard operational procedures for low sexual desire in men. *J Sex Med*, 2013. 10: 94.
8. Nimbi, F.M., et al. Male Sexual Desire: An Overview of Biological, Psychological, Sexual, Relational, and Cultural Factors Influencing Desire. *Sex Med Rev*, 2020. 8: 59.
9. Carvalho, J., et al. Predictors of men's sexual desire: the role of psychological, cognitive-emotional, relational, and medical factors. *J Sex Res*, 2011. 48: 254.
10. Carvalho, J., et al. Gender issues and sexual desire: the role of emotional and relationship variables. *J Sex Med*, 2010. 7: 2469.

11. Mark, K.P., et al. Maintaining Sexual Desire in Long-Term Relationships: A Systematic Review and Conceptual Model. *J Sex Res*, 2018. 55: 563.
12. Deziel, J., et al. Anxiety, Dispositional Mindfulness, and Sexual Desire in Men Consulting in Clinical Sexology: A Mediation Model. *J Sex Marital Ther*, 2018. 44: 513.
13. Dewitte, M., et al. Sexual Desire Discrepancy: A Position Statement of the European Society for Sexual Medicine. *Sex Med*, 2020. 8: 121.
14. Zitzmann, M., et al. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91: 4335.
15. Meuleman, E.J., et al. Hypoactive sexual desire disorder: an underestimated condition in men. *BJU Int*, 2005. 95: 291.
16. Rubio-Aurioles, E., et al. Standard operational procedures for low sexual desire in men. *J Sex Med*, 2013. 10: 94.
17. Meissner, V.H., et al. Factors Associated with Low Sexual Desire in 45-Year-Old Men: Findings from the German Male Sex-Study. *J Sex Med*, 2019. 16: 981.
18. Laumann, E.O., et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res*, 2005. 17: 39.
19. Spector, I.P., et al. The sexual desire inventory: development, factor structure, and evidence of reliability. *J Sex Marital Ther*, 1996. 22: 175.
20. Kennedy, S.H., et al. Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression. *J Affect Disord*, 1999. 56: 201.
21. Isidori, A.M., et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005. 63: 381.
22. Corona, G., et al. Effect of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction. *J Sex Med*, 2007. 4: 1485.
23. Carani, C., et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90: 6472.
24. Nobre, P.J., et al., *Principles and Practice of Sex Therapy: Sixth Edition - Low sexual desire in men.*, ed. Kathryn S. K. Hall. & Y.M. Binik. 2020, New York.
25. Brotto, L., et al. Psychological and Interpersonal Dimensions of Sexual Function and Dysfunction. *J Sex Med*, 2016. 13: 538.
26. Jannini, E.A., et al. Couplepause: A New Paradigm in Treating Sexual Dysfunction During Menopause and Andropause. *Sex Med Rev*, 2018. 6: 384.
27. Wang, A.T., et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 2012. 1: 33.
28. Cuijpers, P., et al. The contribution of active medication to combined treatments of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 2010. 121: 415.

BAB V

KURVATUR PENIS

Gede Wirya Kusuma Duarsa, M. Ayodhia Soebadi, Widi Atmoko,
Dimas Sindhu Wibisono

5.1 *Congenital penile curvature* (CPC) atau Kurvatur Penis Kongenital

5.1.1 Epidemiologi/Etiologi/Patofisiologi

Congenital penile curvature (CPC) adalah kondisi langka dengan prevalensi <1%, meskipun beberapa penelitian melaporkan tingkat prevalensi yang lebih tinggi yaitu 4-10%.^{1,2} *Congenital penile curvature* terjadi akibat perkembangan tunika albuginea yang tidak proporsional tanpa disertai dengan malformasi uretra. Pada sebagian besar kasus, penis bengkok ke arah ventral, namun dapat juga ke arah lateral, dan lebih jarang ke arah dorsal.³

5.1.2 Diagnosis

Anamnesis terhadap riwayat medis dan riwayat seksual biasanya sudah cukup untuk menegakkan diagnosis CPC. Seringkali pasien datang pasca pubertas karena kurvatur pada penis menjadi lebih jelas saat ereksi yang kemudian menyebabkan kesulitan saat hubungan seksual atau bahkan tidak memungkinkan untuk penetrasi. Pada pemeriksaan fisik, pengambilan foto selama ereksi (sebaiknya setelah ICI dengan obat vasoaktif) wajib dilakukan untuk mendokumentasikan kurvatur dan menyingkirkan patologi lainnya.³

5.1.3 Tata Laksana

Penatalaksanaan definitif untuk CPC adalah pembedahan, namun dapat ditunda hingga pasca pubertas. Meski demikian, pria dengan *ventral penile curvature* yang tidak diterapi memiliki tingkat ketidakpuasan lebih tinggi terhadap bentuk penis, hubungan seksual, dan kondisi psikologis. Oleh sebab itu, pada kondisi tersebut lebih dianjurkan untuk melakukan rekonstruksi penis pada masa anak-anak.⁴

Prinsip operasi untuk CPC sama seperti pada penyakit Peyronie, yaitu teknik plikasi dengan atau tanpa *neurovascular bundle elevation* serta *penile degloving*.⁵ Hingga saat ini, belum ada studi komparatif yang secara langsung membandingkan antar teknik, sehingga tidak ada satu jenis prosedur spesifik yang dapat direkomendasikan sebagai teknik rekonstruksi terbaik.

Tabel 44. Ringkasan bukti CPC

Ringkasan Bukti	Tingkat Bukti
Anamnesis terhadap riwayat medis dan seksual umumnya cukup untuk mendiagnosis CPC. Pemeriksaan fisik dan pengambilan foto pada saat ereksi (lebih dianjurkan dengan ICI) harus dilakukan untuk mendokumentasikan kurvatur.	3
Tidak ada peran medikamentosa dalam CPC. Pembedahan adalah tata laksana satu-satunya, namun bisa ditunda hingga pasca-pubertas dan dapat dilakukan kapanpun pada pria dewasa yang mengalami gangguan signifikan saat hubungan seksual	3

Tabel 45. Rekomendasi penatalaksanaan CPC

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Gunakan teknik plikasi dengan atau tanpa <i>neurovascular bundle dissection</i> (medial atau lateral) untuk menghasilkan koreksi kurvatur yang memuaskan, meskipun saat ini tidak ada teknik operasi yang dianggap paling optimal	Kuat

5.2 Penyakit Peyronie atau *Peyronie's Disease*

5.2.1 Epidemiologi/Etiologi/Patofisiologi

5.2.1.1 Epidemiologi

Berdasarkan data epidemiologi penyakit Peyronie yang terbatas, diperkirakan angka prevalensi penyakit Peyronie adalah sekitar 0,4-20,3% dengan prevalensi lebih tinggi pada pasien DE dan diabetes.^{6,7} Sebuah survei di Amerika Serikat menunjukkan prevalensi penyakit Peyronie definitif dan *probable* adalah 0,7% dan 11%, secara berturut-turut. Hal ini menunjukkan bahwa penyakit Peyronie merupakan kondisi yang *under-diagnosed*. Penyakit Peyronie sering terjadi pada pria yang lebih tua terutama pada usia 50-60 tahun. Meski demikian, penyakit Peyronie juga terjadi pada pria yang lebih muda (<40 tahun), tetapi dengan prevalensi yang lebih rendah (1,5-16,9%).⁸

5.2.1.2 Etiologi

Etiologi penyakit Peyronie tidak diketahui secara pasti. Cedera mikrovaskular berulang atau trauma pada tunika albuginea merupakan hipotesis yang paling banyak digunakan untuk menjelaskan etiopatofisiologi penyakit Peyronie.⁹ Penyembuhan luka yang tidak normal menyebabkan perubahan jaringan ikat menjadi plak fibrotik yang menyebabkan penis menjadi bengkok hingga terjadi gangguan penetrasi pada kasus yang berat.⁹ Genetik juga dapat berperan dalam etiologi, termasuk pada penyakit Peyronie dan Dupuytren. Meski demikian, banyak data saat ini yang kontradiktif dan sulit untuk digunakan sebagai prediktor terhadap kejadian maupun tingkat keparahan penyakit Peyronie.¹⁰

5.2.1.3 Faktor Risiko

Faktor risiko terkait yang paling sering dilaporkan terkait penyakit Peyronie adalah DM, hipertensi, dislipidemia, penyakit autoimun, DE, merokok, konsumsi alkohol berlebihan, kadar testosteron rendah, dan daerah operasi panggul (misal prostatektomi radikal).¹¹⁻¹³ Sekitar 8.3 – 39% pasien dengan penyakit Peyronie memiliki penyakit Dupuytren.¹⁴⁻¹⁶ Di sisi lain, 4-26% pasien dengan penyakit Dupuytren juga mengalami penyakit Peyronie.^{17,18}

5.2.1.4 Patofisiologi

Terdapat dua fase penyakit dalam penyakit Peyronie yaitu fase akut dan fase kronis.¹⁹ Fase akut (inflamasi aktif) berhubungan dengan nyeri saat ereksi, nodul atau plak yang teraba di tunika, serta seringkali disertai dengan kurvatur penis yang mulai terjadi atau memberat. Fase yang kedua adalah fase kronis (fase fibrotik) ditandai dengan pembentukan plak yang teraba keras dan dapat mengalami kalsifikasi, serta kondisi penyakit dan deformitas penis yang stabil. Seiring waktu, kurvatur penis pada penyakit Peyronie akan memburuk pada 21-48% pasien, stabil pada 36-67% pasien, serta perbaikan spontan pada 3-13% pasien.^{11,20-22} Secara keseluruhan, deformitas bentuk penis adalah gejala penyakit Peyronie yang paling umum (52-94%). Nyeri adalah gejala yang paling umum kedua dari penyakit Peyronie yang muncul pada 20-70% pasien di tahap awal penyakit.²³ Nyeri umumnya dapat menghilang pada 90% pasien dalam 12 bulan pertama setelah timbulnya penyakit.^{20,21} Plak teraba pada 39% pasien sebagai gejala awal dan mayoritas berada di sisi dorsal.²³

Selain efek fungsional pada hubungan seksual, pasien juga dapat mengalami tekanan psikologis yang signifikan. Hasil kuesioner kesehatan mental tervalidasi menunjukkan bahwa 48% pasien dengan penyakit Peyronie mengalami depresi sedang atau berat hingga membutuhkan pemeriksaan medis.²⁴

Tabel 46. Ringkasan bukti epidemiologi/etiologi/patofisiologi penyakit Peyronie

Ringkasan bukti	Tingkat Bukti
Penyakit Peyronie adalah gangguan jaringan ikat yang ditandai dengan lesi fibrotik atau plak di tunika albuginea dan dapat menyebabkan deformitas bentuk penis.	2b
Peran penyakit komorbid atau faktor risiko (misalnya, diabetes, hipertensi, dislipidemia, dan kontraktur Dupuytren) terhadap patofisiologi penyakit Peyronie masih belum jelas.	3
Terdapat dua fase untuk penyakit Peyronie. Fase pertama adalah fase akut (fase inflamasi aktif - ereksi yang disertai nyeri, nodul/plak), dan fase kedua adalah fase kronis/stabil (fase fibrosis/kalsifikasi) dengan pembentukan plak yang teraba keras (stabilisasi penyakit).	2b
Resolusi spontan penyakit Peyronie jarang terjadi (3-13%). Sebagian besar pasien mengalami stabilisasi (36-67%) atau perburukan penyakit (21-48%). Nyeri biasanya muncul pada tahap awal penyakit, namun cenderung hilang seiring berjalannya waktu dalam 12 bulan dari awitan penyakit pada 90% pria.	2a

5.2.2 Diagnosis

Tujuan evaluasi awal penyakit Peyronie adalah untuk mendapatkan informasi tentang gejala yang muncul dan durasinya (misalnya, nyeri saat ereksi, nodul yang teraba, deformitas bentuk penis, ukuran penis, serta fungsi ereksi). Penting untuk mendapatkan informasi tentang gangguan yang ditimbulkan oleh gejala dan faktor risiko DE dan penyakit Peyronie. Kuesioner khusus penyakit Peyronie (*Peyronie's disease questionnaire* [PDQ]) telah

dikembangkan untuk digunakan dalam praktik serta penelitian uji klinis. *Peyronie's disease questionnaire* mengukur tiga domain yaitu gejala psikologis dan fisik, nyeri penis, dan seberapa berat keluhan menyebabkan gangguan.²⁵

Anamnesis harus dilakukan terfokus untuk membedakan antara fase aktif dan fase stabil penyakit Peyronie, karena hal ini akan mempengaruhi tata laksana yang akan diberikan. Pasien yang masih cenderung dalam fase aktif memiliki durasi keluhan yang lebih pendek, nyeri saat ereksi, atau perubahan bentuk penis dalam waktu dekat. Perbaikan nyeri dan derajat kurvatur penis yang stabil selama minimal 3 bulan adalah kriteria fase stabil penyakit Peyronie.

Saat pemeriksaan fisik, pemeriksaan harus dimulai dengan penilaian genital hingga ke ekstremitas untuk mendeteksi kemungkinan penyakit Dupuytren atau jaringan parut *Lederhosen* pada *plantar fascia*.²¹ Pemeriksaan penis dilakukan untuk menilai adanya nodul atau plak yang teraba. Tidak ada korelasi antara ukuran plak dan derajat kurvatur.²⁶ Pengukuran *stretched* (penis yang diregangkan) atau *erect penile length* penting karena dapat berdampak pada pemilihan tata laksana selanjutnya dan berpotensi memiliki implikasi hukum.²⁷⁻²⁹

Penilaian objektif kurvatur penis dengan ereksi wajib dilakukan pada pasien dengan penyakit Peyronie. Terdapat beberapa pendekatan untuk melakukan penilaian kurvatur, termasuk foto saat ereksi alami di rumah, dengan bantuan VED, atau pasca ICI menggunakan agen vasoaktif. Penilaian pasca ICI dianggap lebih akurat karena mampu menginduksi ereksi yang serupa atau lebih baik daripada ereksi dengan rangsangan seksual.³⁰⁻³² *Computed tomography* dan MRI memiliki peran terbatas dalam diagnosis kurvatur dan tidak direkomendasikan secara rutin.

Fungsi ereksi dapat dinilai menggunakan kuesioner tervalidasi seperti IIEF meskipun isi kuesioner ini belum divalidasi pada pasien dengan penyakit Peyronie.³³ Disfungsi ereksi sering terjadi pada pasien dengan penyakit Peyronie (30-70,6%).^{34,35} Disfungsi ereksi pada pasien dengan penyakit Peyronie terutama disebabkan oleh disfungsi arteri atau kavernosa (veno-oklusif), dan tidak dipengaruhi oleh arah dan tingkat keparahan kurvatur penis.^{36,37} Adanya komorbid DE dan faktor psikologis dapat mempengaruhi pemilihan tata laksana.³⁸ Pengukuran plak dengan USG tidak akurat tetapi dapat membantu untuk menilai adanya plak, kalsifikasi, serta lokasinya.^{39,40}

Ultrasonografi doppler juga dapat digunakan untuk penilaian hemodinamik penis dan etiologi DE.³⁵

Tabel 47. Ringkasan bukti diagnosis penyakit Peyronie

Ringkasan bukti	Tingkat Bukti
Pengukuran plak dengan USG tidak akurat dan bergantung pada operator.	3
USG Doppler dapat digunakan untuk menilai anatomi vaskular dan hemodinamik penis.	2a
Metode ICI lebih unggul dari metode lain untuk memberikan penilaian objektif terhadap kurvatur penis dengan ereksi.	4

Tabel 48. Rekomendasi diagnosis penyakit Peyronie

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Lakukan anamnesis terhadap riwayat medis dan seksual pasien dengan penyakit Peyronie, termasuk durasi penyakit, nyeri saat ereksi, deformitas penis, kesulitan penetrasi karena kelainan bentuk dan disfungsi ereksi.	Kuat
Lakukan pemeriksaan fisik, termasuk penilaian terhadap plak yang teraba, panjang penis pada saat <i>stretched</i> atau ereksi, tingkat kurvatur (foto secara mandiri, penilaian ereksi dengan bantuan alat vakum, atau ereksi yang diinduksi zat farmakologis) dan penyakit terkait lainnya (misalnya, kontraktur Dupuytren atau penyakit <i>Lederhosen</i>) pada pasien dengan penyakit Peyronie.	Kuat
Gunakan ICI dalam pemeriksaan diagnostik penyakit Peyronie untuk memberikan penilaian objektif kurvatur penis saat ereksi.	Lemah
Gunakan kuesioner khusus penyakit Peyronie terutama dalam uji klinis, tetapi tidak wajib dalam praktik klinis sehari-hari.	Lemah

Jangan gunakan USG, CT atau MRI untuk menilai ukuran plak dan derajat deformitas dalam praktik klinis secara rutin.	Lemah
Gunakan USG Doppler penis untuk menilai DE, untuk mengevaluasi hemodinamik penis dan anatomi vaskular, dan untuk menilai lokasi dan kalsifikasi plak, terutama sebelum pembedahan.	Lemah

5.2.3 Manajemen Penyakit

Sebagai bagian dari konseling awal, dokter harus menjelaskan mengenai apa yang sudah dan belum diketahui terkait penyakit Peyronie, termasuk dalam hal penyebab, serta perjalanan penyakit. Pasien juga harus memahami bahwa penyakit Peyronie merupakan penyakit yang kompleks dan dapat mempengaruhi fungsi seksual dan kualitas hidup. Meskipun demikian, penyakit Peyronie tidak berpengaruh terhadap angka harapan hidup. Pemahaman ini akan membantu mengurangi keluhan serta mengoptimalkan kepuasan pasien terhadap hasil terapi penyakit Peyronie.

Saat ini, tidak ada kesepakatan pasti terkait derajat kurvatur penis minimal penyakit Peyronie yang membutuhkan intervensi lebih lanjut. Rasa nyeri serta keluhan pada bentuk dan fungsi penis merupakan hal penting yang perlu dipertimbangkan dalam pemilihan tata laksana. Dokter harus membantu pasien mengintegrasikan pilihan terapi yang ada dengan kondisi pasien. Selain itu, penting bagi pasien untuk memiliki ekspektasi yang realistis mengenai efikasi pengobatan dan kemungkinan efek samping/komplikasi yang dapat terjadi.⁴¹

5.2.3.1 Terapi Konservatif

Terapi konservatif penyakit Peyronie terutama ditujukan pada tahap awal penyakit sebagai terapi tambahan untuk menghilangkan rasa sakit dan mencegah perkembangan penyakit atau jika pasien menolak pilihan terapi lain.²¹ Beberapa pilihan tersedia antara lain obat-obatan oral, terapi injeksi intralesi, terapi Li-SWT dan terapi topikal lainnya.

Hasil studi mengenai efektivitas terapi konservatif untuk penyakit Peyronie seringkali kontradiktif, sehingga sulit untuk memberikan rekomendasi dalam penggunaannya untuk praktik klinis sehari-hari.⁴² Penggunaan obat-obatan oral untuk penyakit Peyronie termasuk pentoxifylline, vitamin E, tamoxifen,

procarbazine, kalium para-aminobenzoate (potaba), asam lemak omega-3 atau kombinasi vitamin E dan L-carnitine tidak dianjurkan karena kurang efektif dan/atau belum ada bukti ilmiah yang cukup.^{41,43,44} Beberapa kelemahan dari bukti ilmiah yang tersedia adalah uji klinis *single-arm* tanpa kontrol, jumlah pasien sedikit, durasi *follow-up* pendek dan metode evaluasi atau pengukuran yang berbeda-beda.^{45,46} Terlebih, meskipun tidak ada efek samping, pengobatan dengan zat farmakoterapi tersebut diatas dapat menunda penggunaan terapi lainnya.

Tabel 49. Terapi konservatif penyakit Peyronie

Terapi medikamentosa per oral
Obat antiinflamasi non-steroid (OAINS)
PDE5i
Terapi intralesi
Verapamil
Nikardipin
Clostridium kolagenase
Interferon α 2B
Asam hialuronat
Botulinum Toxin
Terapi topikal
Gel H-100
Lainnya
Alat traksi
Terapi multimodal
Li-SWT
Alat Vakum Ereksi

5.2.3.1.1 Pengobatan Oral

PDE5i

Phosphodiesterase type 5 inhibitors pertama kali diusulkan sebagai obat untuk penyakit Peyronie pada tahun 2003 untuk mengurangi deposisi kolagen dan meningkatkan apoptosis dengan menghambat *transforming growth factor* (TGF)- β 1.⁴⁷⁻⁴⁹ Sebuah studi retrospektif terhadap 65 pria menyarankan penggunaan PDE5i sebagai alternatif pengobatan penyakit Peyronie. Hasil

menunjukkan bahwa pengobatan dengan tadalafil sangat membantu dalam mengurangi kurvatur dan *remodelling* jaringan parut bila dibandingkan dengan kontrol.⁵⁰ Studi terbaru lainnya menyimpulkan bahwa sildenafil mampu memperbaiki fungsi ereksi dan nyeri pada pasien penyakit Peyronie. Tiga puluh sembilan pasien dengan penyakit Peyronie dibagi menjadi dua kelompok yang mendapatkan vitamin E (400 IU) atau sildenafil 50 mg selama 12 minggu. Hasil penelitian menunjukkan nyeri dan skor IIEF secara signifikan lebih baik pada kelompok sildenafil.⁵¹ Penelitian lain melibatkan pasien dalam fase akut penyakit Peyronie dan DE yang telah diobati dengan Tadalafil 5 mg sekali sehari dibandingkan dengan pasien yang memutuskan untuk tidak mengonsumsi obat menunjukkan bahwa pasien yang diobati memiliki tingkat perburukan kurvatur yang lebih rendah pada 12 minggu (25,9% vs 39,7%, $p = 0,042$).⁵² Demikian pula, rata-rata skor SHIM dan skor PDQ-*overall* dan PDQ-*penile pain* menunjukkan perbaikan secara signifikan pada kelompok intervensi ($p < 0,001$).

Obat anti-inflamasi non-steroid

Obat anti-inflamasi non-steroid dapat ditawarkan kepada pasien dengan penyakit Peyronie fase aktif untuk mengatasi nyeri penis. Tingkat nyeri harus dinilai ulang secara berkala dalam memantau efektivitas pengobatan.⁵³

5.2.3.1.2 Terapi Injeksi Intralesi

Injeksi zat aktif farmakologis langsung ke plak penis merupakan pilihan terapi lain. Metode ini memungkinkan memberikan konsentrasi obat yang lebih tinggi di dalam plak meskipun efikasinya juga sulit dipastikan terutama bila terdapat plak yang padat atau terkalsifikasi.⁵³

Calcium channel antagonists: verapamil dan nifedipine

Penggunaan *calcium channel antagonists* intralesi pada pasien dengan penyakit Peyronie didasarkan atas penelitian *in vitro*.^{54,55} Meskipun demikian, penelitian klinis menunjukkan hasil bertentangan dalam berbagai studi dengan beberapa penelitian dengan hasil tidak efektif untuk memperbaiki kurvatur penis. Oleh sebab itu, bukti ilmiah yang tersedia tidak cukup kuat untuk mendukung penggunaan klinis injeksi verapamil dan nifedipine intralesi.⁵⁶

Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH)

Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH) adalah enzim bakteri yang dimurnikan yang secara selektif melisiskan kolagen, yang merupakan komponen utama plak penyakit Peyronie.⁵⁷ Injeksi CCH intralesi telah digunakan dalam pengobatan penyakit Peyronie sejak tahun 1985. Pada tahun 2014, CCH digunakan sebagai pengobatan non-bedah penyakit Peyronie fase stabil pada pria dengan plak di bagian dorsal penis dengan derajat kurvatur abnormal 30-90° dan terletak di non-ventral. Selain itu, terapi ini harus diberikan oleh seorang profesional kesehatan yang berpengalaman dan terlatih dalam pengobatan CCH untuk penyakit Peyronie.⁵⁸

Protokol pengobatan asli dalam semua penelitian terdiri dari dua kali injeksi CCH 0,58 mg dengan selang waktu 24-72 jam setiap 6 minggu hingga empat siklus. Data dari studi IMPRESS (*Investigation for Maximal Peyronie's Reduction Efficacy and Safety Studies*)⁵⁹, yang menunjukkan efikasi dan keamanan CCH dengan perbaikan kurvatur sebesar 34% dibandingkan dengan 18,2% pada kelompok plasebo. Tiga kasus komplikasi CCH berupa ruptur *corpus cavernosum* diperbaiki dengan pembedahan. Hasil terbaik didapatkan pada derajat kurvatur antara 30° dan 60°, durasi penyakit yang lebih lama, IIEF >17, dan tidak ada kalsifikasi. Selain itu, studi IMPRESS I dan II juga menunjukkan CCH memperbaiki penyakit Peyronie, baik secara fisik maupun psikologis.⁶⁰ Sebuah meta-analisis *post hoc* dari studi IMPRESS menunjukkan hasil yang lebih baik pada pasien dengan kurvatur <60°, perjalanan penyakit >2 tahun, tidak ada kalsifikasi pada plak, serta fungsi ereksi yang baik.⁵⁹

Setelah itu, terdapat modifikasi protokol CCH yang terdiri dari pemberian injeksi tunggal (0,9 mg, satu botol) per siklus yang didistribusikan di sekitar titik kurvatur maksimum hingga tiga siklus, dengan interval 4 mingguan. Protokol ini banyak menggantikan pendekatan multimodal melalui *penile stretching*, *modelling*, dan *Vacuum Erection Device* (VED).⁶¹ Hasil dari protokol yang dimodifikasi ini menunjukkan hasil yang sebanding pada studi IMPRESS dengan biaya dan durasi yang lebih rendah. Prediktor signifikan terhadap keberhasilan terapi antara lain durasi penyakit yang lebih lama, derajat kurvatur lebih besar, serta lokasi plak pada sisi basal dan dorsal.⁶²

Mengenai masalah keamanan, sebagian besar penyakit Peyronie yang diobati dengan CCH mengalami setidaknya satu efek samping ringan atau sedang yang terlokalisasi pada penis (hematoma penis (50,2%), nyeri penis

(33,5%), pembengkakan penis (28,9%) dan nyeri di tempat suntikan (24,1%)), yang hilang secara spontan dalam waktu 14 hari pasca injeksi.⁶³ Efek samping terjadi pada setiap injeksi, terlepas dari jumlah injeksi yang diberikan. Efek samping serius (0,9%) termasuk hematoma penis dan ruptur *corpus cavernosum* yang memerlukan pembedahan. Menurut data studi IMPRESS dan protokol yang dipersingkat, pasien disarankan untuk menghindari hubungan seksual dalam 4 minggu setelah injeksi untuk mencegah TEAE serius.⁶⁴

Collagenase Clostridium Histolyticum adalah pengobatan yang aman dan efektif untuk penyakit Peyronie fase stabil. Bukti yang lebih baru menunjukkan bahwa CCH juga memiliki peran dalam penyakit Peyronie fase aktif, sehingga mendukung indikasi penggunaan CCH pada fase aktif, walaupun ada kemungkinan efek plasebo yang signifikan. Meski demikian, studi sebagian besar berasal dari jumlah pasien yang sedikit dan sebagian besar uji klinis tidak terkontrol. Oleh karena itu, pasien harus diberi konseling sepenuhnya tentang efektifitas kolagenase dan tingginya biaya pengobatan untuk hal tersebut.⁶⁵

Interferon alfa-2b

Interferon alfa-2b (IFN- α 2b) telah terbukti menurunkan proliferasi fibroblas, produksi matriks ekstraseluler, dan produksi kolagen oleh fibroblas serta meningkatkan proses penyembuhan luka dari plak penyakit Peyronie berdasarkan penelitian *in vitro*. Injeksi intralesi (5×10^6 unit IFN- α 2b dalam 10 mL saline setiap 2 minggu selama 12 minggu dengan total enam injeksi) secara signifikan memperbaiki kurvatur penis, ukuran dan kepadatan plak, dan nyeri dibandingkan dengan plasebo. Selain itu, terjadi perubahan hemodinamik penis pasca pemberian injeksi IFN- α 2b.^{66,67} Terlepas dari lokasi plak, IFN- α 2b adalah pilihan pengobatan yang efektif.

Pengobatan dengan IFN- α 2b memperbaiki kurvatur hingga lebih dari 20% pada sebagian besar pasien dengan penyakit Peyronie terlepas dari lokasi plak.⁶⁸ Beberapa efek samping ringan yang dapat terjadi meliputi sinusitis dan gejala mirip flu dan dapat diobati secara efektif dengan OAINS sebelum injeksi. IFN- α 2b saat ini direkomendasikan untuk pengobatan penyakit Peyronie fase stabil.

Steroid, asam hialuronat, dan botulinum toksin (botox)

Berdasarkan studi yang ada, pemberian betametason intralesi, tidak memberikan perubahan signifikan terhadap deformitas penis, ukuran plak

penis, dan nyeri penis selama ereksi.⁶⁹ Efek samping termasuk atrofi jaringan, penipisan kulit, dan immunosupresi.⁷⁰ Efikasi injeksi asam hialuronat dibandingkan dengan verapamil intralesi pada penyakit Peyronie fase akut menunjukkan perbaikan nyeri, kurvatur dan peningkatan IIEF-15 yang signifikan.⁷¹ Bila dibandingkan dengan asam hialuronat per oral yang dikombinasikan dengan injeksi intralesi, terapi kombinasi memberikan luaran yang lebih baik dengan perbaikan kurvatur sebesar $7,8 \pm 3,9$ derajat dan pengurangan ukuran plak sebesar 3,0 mm.⁷² Untuk botox, saat ini hanya ada satu studi yang mengevaluasi penggunaannya pada pria dengan penyakit Peyronie, sehingga belum dapat disimpulkan untuk efikasi penggunaannya.⁷³

Platelet rich plasma (PRP)

Dalam studi eksperimental pada hewan untuk mengevaluasi efek PRP pada penyakit Peyronie menunjukkan tidak ada penurunan ukuran plak, namun penggunaan PRP menghasilkan peningkatan rasio kolagen tipe III/tipe I dan rasio kolagen/otot polos.⁷⁴ Beberapa penelitian klinis pada manusia yang mengevaluasi efek PRP, menunjukkan perbaikan signifikan pada kurvatur penis dan IIEF. Studi lebih lanjut menunjukkan perbaikan dalam ukuran plak dan PDQ. Efek PRP pada pasien dengan penyakit Peyronie masih harus dibuktikan melalui uji klinis lebih lanjut.

Sel Punca

Beberapa studi mengkonfirmasi efektivitas injeksi sel punca pada studi hewan tanpa efek samping yang signifikan. Mekanisme sel punca diperkirakan melalui efek parakrin. Beberapa tipe sel punca yang digunakan mencakup tipe *embryonic* hingga sel mesenkimal. Setiap tipe sel punca memiliki kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Studi klinis lebih lanjut diperlukan untuk menyimpulkan efikasi sel punca pada manusia.⁷⁵

5.2.3.1.3 Perawatan Topikal

Verapamil Topikal dan Gel H-100

Tidak ada bukti yang cukup untuk penggunaan agen topikal (verapamil, H-100 Gel [senyawa dengan nikardipin, superoksida dismutase atau steroid]) dengan atau tanpa penggunaan *iontophoresis*, untuk diaplikasikan pada korpus penis sebagai terapi penyakit Peyronie.⁵³

Li-SWT

Mekanisme yang terlibat dalam efektivitas SWT untuk penyakit Peyronie masih belum jelas, tetapi ada dua hipotesis: (i) SWT bekerja dengan melakukan *remodelling* pada plak penis secara langsung; dan (ii) SWT meningkatkan vaskularisasi melalui perubahan termodinamika yang memicu reaksi inflamasi, peningkatan aktivitas makrofag sehingga terjadi lisis plak dan akhirnya terjadi resorpsi plak.^{76,77}

Empat uji klinis acak terkontrol dan satu meta-analisis menilai efektivitas Li-SWT untuk penyakit Peyronie.⁷⁸ Semua uji klinis menunjukkan efek positif Li-SWT untuk meredakan nyeri, namun tidak ada efek terhadap derajat kurvatur penis maupun ukuran plak. Kriteria inklusi sangat bervariasi antar studi sehingga penelitian lebih lanjut diperlukan.

Terapi Traksi Penis

Pada pria dengan penyakit Peyronie, mekanisme potensial terapi traksi penis (*penile traction therapy* [PTT]) adalah dengan *remodeling* kolagen melalui penurunan aktivitas *myofibroblast* dan peningkatan regulasi matriks *metalloproteinase*.⁷⁹⁻⁸⁰ Sebagian besar pasien dalam studi mengenai PTT membutuhkan terapi lebih lanjut untuk memperbaiki kurvatur penis sehingga dapat mencapai hubungan seksual yang memuaskan. Selain itu, efektivitas PTT pada penyakit Peyronie dengan plak terkalsifikasi, deformitas berupa *hourglass* maupun *hinge*, belum diketahui secara pasti meskipun secara teoritis akan lebih tidak memberikan respon yang baik. Terapi PTT juga dapat menyebabkan ketidaknyamanan karena penggunaan alat untuk waktu yang lama (2-8 jam setiap hari), meskipun hal ini bukan hambatan bagi pasien yang memiliki motivasi yang tinggi. Tidak ada efek samping yang serius seperti perubahan kulit, ulserasi, hipoestesia atau berkurangnya fungsi ereksi.^{81,82} Meski demikian, bukti klinis terbatas karena jumlah pasien yang terbatas, heterogenitas dalam desain penelitian, dan kriteria inklusi dan eksklusi yang tidak standar. Oleh sebab itu, PTT tampaknya efektif dan aman untuk pasien dengan penyakit Peyronie⁸³, meskipun masih diperlukan studi lebih lanjut untuk memberikan rekomendasi definitif sebagai tata laksana monoterapi untuk penyakit Peyronie, terutama untuk mengidentifikasi pasien yang kemungkinan besar dapat memperoleh manfaat dari PTT.⁴¹

Alat Vakum Ereksi

Alat vakum ereksi menyebabkan dilatasi sinus kavernosa, penurunan aliran darah vena retrograde dan peningkatan aliran arteri.⁸⁴ Secara molekuler, terdapat beberapa perubahan terkait VED diantaranya penurunan *hypoxia-inducible factor-1α*, TGF-β1, kolagenase, dan apoptosis, serta meningkatkan nitrat oksida sintase endotel (eNOS) dan *α-smooth muscle actin*.⁸⁵ Saat ini, hanya ada satu studi klinis yang menilai efektivitas terapi VED dalam memperbaiki kurvatur penis akibat penyakit Peyronie secara mekanis. Penggunaan VED monoterapi untuk penyakit Peyronie memerlukan penelitian lebih lanjut.⁸⁶

5.2.3.1.4 Pengobatan Multimodal

Terdapat beberapa data yang menunjukkan bahwa kombinasi obat oral yang berbeda dapat digunakan untuk pengobatan penyakit Peyronie fase akut. Meski demikian, tidak ada konsensus tentang obat mana yang harus dikombinasikan maupun dosis obat yang dianggap optimal. Selain itu, belum tersedia studi yang membandingkan kombinasi obat yang berbeda.

Sebuah studi jangka panjang yang menilai peran terapi multimodal (verapamil injeksi yang dikombinasikan dengan antioksidan dan diklofenak) menunjukkan bahwa terapi tersebut efektif untuk terapi pasien penyakit Peyronie. Pada studi tersebut juga disimpulkan bahwa terapi kombinasi lebih efektif untuk mengurangi nyeri dibanding dengan verapamil monoterapi.⁸⁵ Terdapat pula beberapa terapi kombinasi lain termasuk dengan mengkombinasikan CCH, PTT, VED sebagai terapi tambahan; namun, data yang tersedia masih terbatas.⁸⁷

Tabel 50. Ringkasan bukti terapi konservatif penyakit Peyronie

Ringkasan Bukti	Tingkat Bukti
Terapi konservatif untuk penyakit Peyronie terutama ditujukan untuk menatalaksana pasien pada tahap awal penyakit untuk meredakan gejala dan mencegah perburukan.	3c
Tidak ada bukti yang cukup yang mendukung pengobatan oral dengan ester asetil karnitin, vitamin E, kalium para-	3c

aminobenzoat (potaba) dan pentoxifylline untuk penyakit Peyronie.	
Pengobatan dengan tamoxifen oral tidak lagi dianjurkan untuk penyakit Peyronie.	3c
Obat antiinflamasi nonsteroid dapat digunakan untuk mengobati nyeri pada penyakit Peyronie fase akut.	4
Injeksi intralesi dengan verapamil dan nifedipine tidak lagi direkomendasikan karena hasil yang kontradiktif.	1b
Injeksi intralesi dengan CCH menunjukkan perbaikan yang signifikan pada kurvatur penis dan ukuran plak pada pria dengan penyakit Peyronie fase stabil.	1b
Terapi intralesi dengan interferon dapat memperbaiki derajat kurvatur penis, ukuran dan kepadatan plak, dan rasa nyeri.	2b
Terapi intralesi dengan steroid tidak lagi direkomendasikan karena efek samping, termasuk atrofi jaringan penipisan kulit dan imunosupresi.	3c
Tidak ada bukti kuat yang tersedia untuk mendukung pengobatan dengan asam hialuronat atau toksin botulinum intralesi.	3c
Asam hialuronat intralesi dapat digunakan untuk memperbaiki nyeri, kurvatur penis, dan skor IIEF.	2b
Kombinasi terapi asam hialuronat oral dan intralesi memperbaiki kurvatur penis dan ukuran plak.	1b
Tidak ada bukti bahwa perawatan topikal yang diterapkan pada batang penis menghasilkan kadar senyawa aktif yang memadai di dalam <i>tunica albuginea</i> .	3c
Penggunaan <i>iontophoresis</i> tidak dianjurkan karena tidak adanya data efikasi.	3c
Perawatan gelombang kejutan ekstrakorporeal dapat ditawarkan untuk mengobati nyeri penis, tetapi tidak memperbaiki <i>penile curvature</i> dan ukuran plak.	2b
Pengobatan dengan PTT monoterapi atau dalam kombinasi dengan terapi injeksi sebagai bagian dari pendekatan multimodal dapat mengurangi kurvatur penis	3c

dan meningkatkan panjang penis, walaupun diperlukan penelitian lebih lanjut.	
--	--

Tabel 51. Rekomendasi terapi non-operatif penyakit Peyronie

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Tawarkan terapi konservatif kepada pasien yang tidak cocok untuk pembedahan atau bila pembedahan tidak dapat diterima oleh pasien.	Kuat
Memberikan edukasi ke pasien mengenai semua pilihan terapi yang tersedia termasuk efikasi dan keamanannya sebelum memulai pengobatan apapun.	Kuat
Jangan menawarkan pengobatan oral dengan vitamin E, kalium para-aminobenzoat (potaba), tamoxifen, pentoxifylline, colchicine dan ester asetil karnitin untuk mengobati penyakit Peyronie.	Kuat
Gunakan obat antiinflamasi nonsteroid untuk mengobati nyeri penis pada penyakit Peyronie fase akut.	Kuat
Gunakan Li-SWT untuk mengobati nyeri penis pada penyakit Peyronie fase akut.	Lemah
Gunakan PDE5i untuk mengobati DE yang terjadi bersamaan atau jika deformitas penis menyebabkan kesulitan dalam penetrasi.	Lemah
Tawarkan terapi intralesi dengan interferon alfa-2b kepada pasien dengan kurvatur dorsal atau lateral yang stabil $>30^\circ$ dan mencari prosedur invasif minimal.	Kuat
Tawarkan terapi intralesi dengan CCH kepada pasien dengan penyakit Peyronie yang stabil dengan kurvatur dorsal atau lateral $>30^\circ$ dan ingin mendapat tata laksana non-bedah, walaupun efek plasebonya tinggi.	Kuat
Jangan menawarkan terapi intralesi dengan steroid untuk mengurangi kurvatur penis, ukuran plak, atau nyeri.	Kuat
Jangan gunakan plasma kaya trombosit atau asam hialuronat intralesi, baik sendiri atau dalam kombinasi	Lemah

dengan pengobatan oral, untuk mengurangi <i>penile curvature</i> , ukuran plak, atau rasa sakit di luar uji klinis.	
Jangan tawarkan SWT untuk memperbaiki kurvatur penis maupun mengurangi ukuran plak.	Kuat
Tawarkan PTT dan VED untuk mengurangi deformitas bentuk penis atau sebagai bagian dari pendekatan terapi multimodal, meskipun berdasarkan data penelitian yang terbatas.	Lemah

5.2.3.2 Pembedahan

Tujuan pembedahan adalah untuk memperbaiki kurvatur penis sehingga memungkinkan untuk melakukan penetrasi saat hubungan seksual. Pembedahan diindikasikan pada pasien dengan deformitas bentuk penis yang signifikan dan gangguan dalam berhubungan seksual. Pasien harus memiliki penyakit yang stabil selama 3-6 bulan (atau lebih dari 9-12 bulan setelah onset penyakit Peyronie).⁸⁸ Situasi lain juga dapat memicu indikasi pembedahan, seperti gagal terapi konservatif atau medis, plak penis yang luas, atau preferensi pasien jika penyakit Peyronie dalam fase stabil.^{89,90}

Sebelum mempertimbangkan operasi rekonstruktif, dianjurkan untuk mendokumentasikan ukuran dan lokasi plak penis, tingkat kurvatur, deformitas penis kompleks (*hinge* atau *hourglass*), panjang penis dan ada tidaknya DE. Tujuan dan risiko operasi harus didiskusikan sepenuhnya sehingga pasien dapat membuat keputusan yang tepat.⁸⁸ Beberapa hal yang disebutkan selama diskusi terkait risiko pembedahan antara lain risiko pemendekan penis; DE; mati rasa pada area penis; orgasme tertunda; risiko penis bengkok berulang; potensi simpul dan jahitan teraba di bawah kulit; potensi kebutuhan sirkumsisi pada saat operasi; terdapat kurvatur sisa; serta risiko ukuran penis yang berkurang dengan prosedur pemendekan tunika.^{90,91} Pemilihan intervensi bedah yang paling tepat didasarkan pada panjang penis, keparahan derajat kurvatur, dan status fungsi ereksi, termasuk respon terhadap farmakoterapi pada kasus DE. Harapan pasien dari operasi juga harus dipertimbangkan dalam penilaian pra operasi. Tujuan utama pembedahan adalah untuk mendapatkan penis yang "lurus secara fungsional", dan hal ini harus sepenuhnya dipahami oleh pasien untuk mencapai hasil kepuasan terbaik setelah pembedahan.⁹²

Tiga tipe utama rekonstruksi dapat dipertimbangkan untuk penyakit Peyronie: (i) prosedur pemendekan tunika; (ii) prosedur pemanjangan tunika;

dan, (iii) implantasi prosthesis penis, dengan atau tanpa teknik *straightening* pada kondisi DE yang terjadi bersamaan dan terdapat sisa kurvatur.^{93,94}

Prosedur pemendekan tunika dilakukan dengan memperpendek sisi penis yang lebih panjang dan cembung sehingga sejajar dengan sisi kontralateral. Sebaliknya, prosedur pemanjangan tunika dilakukan pada sisi cekung penis dengan membuat sayatan atau eksisi sebagian plak yang kemudian ditutup dengan *graft*. Meskipun prosedur pemanjangan tunika jarang menyebabkan penambahan panjang penis dalam jangka panjang, teknik rekonstruksi tersebut bertujuan untuk meminimalkan pemendekan penis yang disebabkan oleh plikasi tunika albuginea, dan memperbaiki kelainan bentuk yang kompleks.⁵³

Dalam praktiknya, prosedur pemanjangan tunika sering digabungkan dengan prosedur plikasi atau pemendekan penis untuk memperbaiki sisa kurvatur.⁹⁵ Pada pasien dengan penyakit Peyronie dan DE yang tidak respon dengan terapi medis, implantasi prosthesis penis dapat dipertimbangkan dengan koreksi kurvatur termasuk teknik tambahan (*modelling*, plikasi atau insisi/eksisi dengan *grafting*).

Degloving penis dengan sirkumsisi (sebagai cara untuk mencegah fimosis pasca operasi) harus dianggap sebagai pendekatan standar untuk semua jenis prosedur, meskipun terdapat juga beberapa teknik modifikasi. Sejauh ini, hanya terdapat satu penelitian yang menyarankan bahwa sirkumsisi tidak selalu diperlukan (misalnya, dalam kasus di mana preputium normal sebelum operasi).⁹⁶ Teknik *non-degloving* telah juga dapat digunakan dan hasil studi menunjukkan bahwa teknik ini dapat mencegah iskemia dan komplikasi limfatik setelah sirkumsisi.^{97,98}

Tidak ada kuesioner standar untuk evaluasi hasil pasca operasi rekonstruksi. Data dari studi prospektif sangat jarang, dengan tingkat bukti yang rendah. Data terutama didasarkan pada studi retrospektif non-komparatif atau pendapat ahli.⁹⁹

5.2.3.2.1 Prosedur Pemendekan Tunika

Untuk pria dengan fungsi ereksi yang baik, panjang penis yang memadai, tanpa kelainan bentuk yang kompleks, seperti deformitas *hourglass* atau *hinge*, dan derajat kurvatur yang tidak parah, prosedur pemendekan tunika dapat dianggap sebagai pendekatan pembedahan yang tepat. Banyak teknik yang berbeda telah dijelaskan, meskipun secara umum dapat diklasifikasikan sebagai teknik eksisi, insisi, dan plikasi.

Teknik Nesbit pertama kali diperkenalkan tahun 1965 untuk CPC, dan setelah itu teknik ini merupakan salah satu pilihan rekonstruksi penyakit Peyronie.¹⁰⁰ Operasi ini didasarkan pada eksisi elips transversal tunika albuginea sepanjang 5-10 mm atau ~1 mm untuk setiap 10° kurvatur. Hasil jangka pendek dan jangka panjang dari operasi Nesbit sangat baik.¹⁰¹ Selain itu, dapat digunakan teknik Yachia dimana dilakukan insisi tunika secara longitudinal kemudian dijahit secara melintang/transversal untuk memperpendek sisi “cembung” penis. Teknik ini, awalnya dijelaskan oleh Lemberger pada tahun 1984, dipopulerkan oleh Yachia pada tahun 1990.¹⁰²

Teknik plikasi murni dengan menggunakan satu atau beberapa plikasi tanpa eksisi atau insisi pada tunika albuginea, untuk meminimalisir risiko potensi kerusakan pada mekanisme veno-oklusi.¹⁰³ Teknik modifikasi lain yaitu teknik '16-dot' yang terdiri dari dua pasang plikasi Essed-Schroeder yang dilakukan secara paralel tergantung pada derajat kurvatur.¹⁰⁴ Penggunaan benang yang *non-absorbable* atau *long-lasting absorbable* dapat mengurangi rekurensi kurvatur. Hasil akhir dan kepuasan menunjukkan hasil yang serupa baik untuk teknik insisi maupun eksisi.

Dengan menggunakan teknik pemendekan tunika, *penile straightening* yang sempurna dicapai pada >85% pasien. Rekurensi kurvatur dan hipoestesia penis terjadi pada sekitar ~10% pasien dan risiko DE pasca operasi rendah. Pemendekan 1-1,5 cm terjadi pada 22-69% pasien, namun jarang menjadi penyebab disfungsi seksual pasca operasi. Selain itu, ada kemungkinan pasien merasa panjang penis berkurang lebih dari yang sebenarnya.⁵³ Oleh sebab itu, sangat disarankan untuk mengukur dan mendokumentasikan panjang penis sebelum dan sesudah prosedur operasi, terlepas dari apapun teknik yang digunakan. Karena keterbatasan studi komparatif yang tersedia antar teknik, maka tidak ada satu metode tertentu yang paling direkomendasikan dibanding teknik lainnya. Di Indonesia telah dilaporkan rekonstruksi penis untuk penyakit Peyronie yang menggunakan teknik *Ducket-Baskin tunica albuginea plication* (TAP) dengan hasil pasca operasi yang baik tanpa nyeri maupun disfungsi ereksi.¹⁰⁵

Tabel 52. Hasil prosedur pemendekkan tunika untuk penyakit Peyronie (berdasarkan studi non-komparatif)⁵³

	Nesbit	Modifikasi Nesbit	Yachia	16-dot /modifikasi	Plikasi sederhana
Jumlah pasien/studi	652/4	387/5	150/6	285/5	1068/18
Pemendekkan penis secara signifikan	8.7% (5-39)	3.2% (0-13)	3.5% (0-10)	5.9% (0-6)	8.9% (0-55)
Pemendekkan penis	21.8% (9-39)	58% (23-74)	69% (47-97)	44.6% (40-52)	33.4% (0-90)
<i>Penile straightening</i>	88.5% (86-100)	97.6% (92-100)	95.5% (93-100)	96.9% (95-100)	94.7% (85-100)
DE de novo pasca operasi	6.9% (0.17)	3% (0-13)	9.6% (0-13)	3.8% (0-13)	8.1% (0-38)
Hipoestesia penis	11.8% (2-60)	5.6% (0-31)	1% (0-3)	8.2% (6-13)	9% (0-47)
Kepuasan	83.5% (76-88)	95.4% (87-100)	86.8% (78-100)	94% (86-100)	86.4% (52-100)

5.2.3.2.2 Prosedur Pemanjangan Tunika

Operasi pemanjangan tunika lebih disukai pada pasien dengan pemendekan penis yang signifikan, derajat kurvatur yang parah dan/atau deformitas bentuk penis yang kompleks (*hourglass* atau *hinge*) tetapi tanpa DE yang mendasarinya. Definisi kurvatur yang parah adalah $>60^\circ$, meskipun belum ada penelitian yang memvalidasi ambang batas tersebut. Pada titik kurvatur maksimum di sisi penis yang cekung, yang biasanya bertepatan dengan lokasi plak, dilakukan insisi yang kemudian ditutup dengan *graft*. Eksisi plak secara menyeluruh dapat dikaitkan dengan DE pasca operasi yang lebih tinggi karena kebocoran vena, tetapi eksisi parsial dalam kasus kalsifikasi mungkin masih dapat ditoleransi.^{106,107} Pasien yang tidak memiliki DE pra operasi harus diberitahu tentang risiko DE pasca operasi yang signifikan hingga 50%.⁹¹

Terdapat berbagai jenis material *graft* yang dapat digunakan. *Graft* yang ideal harus tahan terhadap traksi, mudah dijahit dan dimanipulasi, fleksibel,

tersedia, hemat biaya, dan menghasilkan morbiditas yang minimal, terutama saat menggunakan *autograft*. Sayangnya, tidak ada satupun bahan *graft* yang memenuhi seluruh kriteria tersebut. Selain itu, penelitian yang dilakukan tidak membandingkan jenis *graft* dengan bahan biomaterial yang berbeda seringkali merupakan penelitian retrospektif *single center* sehingga tidak ada jenis *graft* yang dapat direkomendasikan.¹⁰⁸ Prosedur *grafting* dikaitkan dengan tingkat DE jangka panjang setinggi 50%. Disfungsi ereksi pra operasi, penggunaan *graft* yang lebih besar, usia >60 tahun, dan kurvatur ventral merupakan faktor prognostik yang buruk untuk hasil fungsional pasca *grafting*.⁹⁴ Meskipun risiko pemendekan penis lebih kecil dibandingkan dengan prosedur Nesbit, Yachia, atau plikasi, pasien tetap harus diberitahu mengenai risiko tersebut.⁹³ Tingkat hipoestesia penis cukup tinggi mencapai 3-52% akibat kerusakan *neurovascular bundle* yang tidak dapat dihindari. Sebuah studi prospektif baru-baru ini menunjukkan bahwa 21% pasien mengalami kehilangan sensasi pada 1 minggu, 21% pada 1 bulan, 8% pada 6 bulan, dan 3% pada 1 tahun pasca operasi.¹⁰⁹ Penggunaan prinsip-prinsip geometris yang diperkenalkan oleh Egydio dapat membantu menentukan lokasi insisi yang tepat, bentuk serta ukuran defek yang akan dilakukan *grafting*.¹¹⁰

Graft untuk operasi penyakit Peyronie dapat diklasifikasikan menjadi empat jenis⁵³:

- *Autografts* : diambil dari individu itu sendiri, meliputi dermis, vena, fascia temporalis, fascia lata, tunika vaginalis, tunika albuginea dan mukosa bukal.
- *Allografts* : berasal dari manusia tetapi dari donor yang sudah meninggal, termasuk pericardium, fascia lata dan duramater.
- *Xenografts* : diekstraksi dari berbagai spesies dan jaringan hewan, termasuk perikardium bovine, submukosa usus porcine, dermis bovine dan porcine, dan TachoSil® (matriks kolagen kuda).
- *Graft sintesis* : ini termasuk Dacron® dan Gore-Tex®.

Semua *autograft* memiliki kemungkinan komplikasi. *Graft* dermis umumnya terkait dengan DE veno-oklusif (20%) karena kurangnya kemampuan beradaptasi.^{108,111} *Graft* vena memiliki keuntungan teoritis dari kontak endotel ke-endotel ketika dilakukan *grafting* ke jaringan kavernosus di bawahnya. Vena safena merupakan *graft* vena yang paling umum digunakan.¹¹² Untuk defek

tunica albuginea yang luas, mungkin diperlukan lebih dari satu sayatan. *Graft* tunica albuginea memiliki sifat histologis yang sempurna tetapi memiliki beberapa keterbatasan: ukuran yang terbatas untuk *graft*, risiko melemahnya jaringan penyokong untuk penis dan bila kedepannya diperlukan implantasi prostesis penis, maka akan menjadi lebih rumit.¹¹³ Tunika vaginalis mudah diambil dan memiliki sedikit kecenderungan untuk berkontraksi karena kebutuhan metabolismenya yang rendah, walaupun hasil yang lebih baik dapat diperoleh jika *flap* vaskular digunakan.¹¹⁴ Selain itu, *graft* dari mukosa *buccal* baru-baru ini juga digunakan dengan hasil jangka pendek yang baik.¹¹⁵ Terdapat beberapa laporan kasus mengenai penggunaan *graft* untuk rekonstruksi penis pada penyakit Peyronie diantaranya menggunakan *graft* tunika vaginalis dan vena safena. Keduanya memberikan hasil yang baik.^{116,117}

Duramater kadaver tidak lagi digunakan karena tingginya infeksi.^{118,119} Perikardium kadaver (Tutoplast®) memberikan hasil yang baik dengan kekuatan (*tensile strength*) yang baik serta kemampuan elastisitas/ekspansi ke berbagai arah hingga sebesar 30%.^{120,121} *Fascia lata* atau *fascia temporalis* dari kadaver juga memberikan stabilitas biologis dan kemampuan mekanis yang baik.¹²²

Xenograft menjadi lebih populer dalam beberapa tahun terakhir. *Small intestinal submucosa* (SIS), xenograft berbasis kolagen tipe I yang berasal dari lapisan submukosa usus kecil babi, telah terbukti memicu regenerasi dan angiogenesis jaringan, diferensiasi dan pertumbuhan sel endotel, serta menghasilkan jaringan secara struktural dan fungsional mirip dengan aslinya.¹²³ Seperti disebutkan diatas, perikardium *bovine* juga memiliki ketahanan terhadap traksi, kemampuan beradaptasi, dan toleransi oleh tubuh yang cukup baik.¹²⁴ *Graft* dengan *collagen fleece* (TachoSil®) pada penyakit Peyronie memiliki beberapa keuntungan utama seperti waktu operasi yang berkurang, penggunaan yang mudah dan efek hemostatik tambahan.¹²⁵ Di sisi lain, *graft* sintetik, termasuk poliester (Dacron®) dan polytetrafluoroethylene (Gore-Tex®) dianjurkan untuk dihindari, karena peningkatan risiko infeksi, peradangan yang menyebabkan fibrosis jaringan, kontraktur, dan kemungkinan reaksi alergi.^{126,127}

Tabel 53. Hasil prosedur pemanjangan tunika untuk penyakit Peyronie (berdasarkan studi non-komparatif)⁵³

	Jumlah pasien/ studi	Keberhasilan (%)	Pemendekkan Penis (%)	DE de novo (%)	Follow-up (bulan)
<i>Autograft</i>					
Demis	718/2	81/2% (60-100)	59.9% (40-75)	20.5% (7-67)	(6-180)
Vena	690/17	85.6% (67-100)	32.7% (0-100)	14.8% (0-27)	(12-120)
Tunika albuginea	56/3	85.2% (75-90)	16.3% (13-18)	17.8% (0-24)	(6-41)
Tunika vaginalis	76/5	86.2% (66-100)	32.2% (0-83)	9.6% (0-41)	(12-60)
Fascia lata/temporalis	24/2	100%	0%	0%	(3-10)
Mukosa buccal	137/7	94.1% (88-100)	15.2% (0-80)	5.3% (0-10)	(12-45)
<i>Allograft</i>					
Perikardium	190/5	93.1% (56-100)	23.1% (0-33)	37.8% (30-63)	(6-58)
Fascia lata	14/1	78.6%	28.6%	7.1%	31
Duramater	57/2	87.5%	30%	17.4% (15-23)	(42-66)
<i>Xenograft</i>					
SIS Porcine	429/10	83.9% (54-91)	19.6% (0-66)	21.9% (7-54)	(9-75)
Perikardium Bovine	318/6	87.4% (76.5-100)	20.1 (0-79.4)	26.5% (0-50)	(14-67)
Dermis Bovine	28/1	93%	0%	25%	32%
Dermis Porcine	19/1	73.7%	78.9%	63%	85
Tachosil®	529/7	92.6% (83.3-97.5)	13.4% (0-93)	13% (0-21)	(0-63)

Beberapa penulis merekomendasikan berbagai jenis rehabilitasi penis pasca operasi untuk meningkatkan hasil operasi. Beberapa penelitian menjelaskan penggunaan VED dan PTT untuk mencegah pemendekan penis

hingga 1,5 cm.¹²⁸ Meski demikian, data yang ada saat ini belum cukup untuk menganjurkan penggunaan PTT sebelum maupun sesudah operasi secara rutin terlepas dari hasil yang baik dan menjanjikan berdasarkan studi pendahuluan.¹²⁹ Pemberian PDE5i nokturnal setiap hari meningkatkan ereksi nokturnal, dan juga memicu perfusi *graft*, dan dapat meminimalkan DE pasca operasi.¹³⁰ Peregangan penis (*stretching* maupun *massage*) juga dianjurkan setelah penyembuhan luka selesai. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengkonfirmasi efikasi dari modalitas terapi tersebut di atas. Hingga didapatkan protokol standar untuk rehabilitasi penis pasca operasi rekonstruksi, dokter dapat memberikan edukasi berdasarkan pengalaman yang didukung oleh hasil penelitian yang tersedia. Selain itu, pasien disarankan untuk tidak melakukan hubungan dan aktivitas seksual hingga 4-6 minggu.¹³¹

Saat ini belum tersedia uji klinis acak terkontrol yang membandingkan hasil pembedahan pada penyakit Peyronie. Risiko DE tampaknya lebih besar untuk prosedur pemanjangan penis. Kurvatur berulang dapat terjadi bila operasi dilakukan pada kondisi penyakit belum stabil, perkembangan penyakit yang sebelumnya sudah stabil, atau penggunaan benang *early re-absorbable* (misalnya, Vicryl) yang menyebabkan kehilangan *tensile strength* sebelum terbentuk fibrosis. Oleh karena itu, direkomendasikan untuk menggunakan benang *non-absorbable* atau *slowly re-absorbed* (misalnya, *polydioxanon* [PDS]) untuk rekonstruksi penyakit Peyronie. Hipoestesis penis adalah risiko potensial yang dapat terjadi dari setiap prosedur pembedahan, yang melibatkan mobilisasi *neurovascular bundle*. Hal ini biasanya disebabkan oleh neuropraksia akibat memar pada saraf sensorik dorsal.⁵³

Pada tindakan plikasi atau *grafting* yang memerlukan revisi, umumnya disepakati bahwa operasi harus ditunda hingga 6 bulan kemudian untuk memungkinkan penyembuhan luka terjadi dan untuk menilai apakah ada deformitas baru atau DE de-novo. Selama periode ini, pasien mungkin disarankan untuk melakukan beberapa versi rehabilitasi penis yang berpotensi mengurangi perkembangan deformitas penis berulang.¹³¹

5.2.3.2.3 Prostesis Penis

Implantasi prostesis penis umumnya ditawarkan sebagai terapi penyakit Peyronie pada pasien yang mengalami DE secara bersamaan namun yang tidak respon dengan pengobatan konvensional (PDE5i atau ICI). *Inflatable penile prosthesis* (IPP) dianggap lebih efektif pada populasi umum dengan DE,

meskipun beberapa penelitian mendukung penggunaan *malleable prosthesis* pada pasien ini dengan tingkat kepuasan yang sama.^{132,133} Hasil studi menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan mengenai efikasi antar jenis IPP yang tersedia.¹³⁴ Dokter harus dapat menyarankan jenis prostesis mana yang paling cocok untuk pasien, tetapi pasien yang pada akhirnya harus memilih jenis prostesis yang akan digunakan.

Sebagian besar dengan derajat kurvatur ringan sampai sedang dapat mengharapkan hasil yang sangat baik hanya dengan pemasangan silinder.¹³⁵ Jika derajat kurvatur penis setelah pemasangan prostesis <30° tidak ada tindakan lebih lanjut yang diindikasikan, karena prostesis dapat memperbaiki kurvatur selama 6-9 bulan berikutnya. Jika kurvatur >30°, maka tindakan lini pertama yang dilakukan adalah *modelling* dengan *maximally inflated prosthesis* secara manual pada sisi yang berlawanan dari kurvatur selama 90 detik, seringkali disertai dengan suara retakan/*crack*.^{136,137} Bila setelah melakukan manuver ini, kurvatur masih >30°, langkah selanjutnya adalah insisi dengan atau tanpa penggunaan *collagen fleece* (jika defeknya kecil, dapat dibiarkan tidak tertutup) atau insisi plak dan *grafting*.¹³⁶ Namun, defek besar dapat dilakukan *grafting* untuk mencegah herniasi dan deformitas penis berulang karena jaringan parut bekas defek.^{138,139} Risiko komplikasi (infeksi, malformasi, dll.) tidak meningkat, namun, terdapat risiko kecil perforasi uretra (3%) telah dilaporkan pada pasien dengan "*modelling*" pada *inflated prosthesis*.¹³⁶

Dalam kasus penyakit Peyronie derajat berat dengan DE serta pemendekan penis yang signifikan, prosedur pemanjangan tunika dengan melibatkan implantasi PP dan operasi *penile length restoration* secara simultan, seperti teknik "*sliding*" dapat dipertimbangkan.^{140,141} Meski demikian, teknik "*sliding*" tidak direkomendasikan karena adanya risiko nekrosis glans penis. Beberapa pendekatan baru yang dikembangkan, seperti MoST (*Modified Sliding Technique*), MuST (*Multiple-Slit Technique*) atau teknik MIT (*Multiple-Incision Technique*), tetapi teknik ini hanya boleh dikerjakan oleh dokter yang memiliki pengalaman dan setelah konseling pasien.^{53,142}

Meski kepuasan pasien setelah implantasi IPP pada populasi umum tinggi, tingkat kepuasan pada pasien dengan penyakit Peyronie secara signifikan lebih rendah. Terlepas dari hal tersebut, tingkat depresi menurun setelah operasi pada pasien penyakit Peyronie (dari 19,3%-10,9%).¹⁴³ Penyebab utama ketidakpuasan setelah IPP pada populasi umum adalah pemendekkan ukuran

penis; oleh karena itu, pasien dengan penyakit Peyronie yang menjalani operasi implantasi protesis penis harus diberi tahu bahwa protesis penis tidak dirancang untuk mengembalikan panjang penis sebelumnya.^{143,144} Di Indonesia, telah dilaporkan implantasi PP menggunakan *malleable implant* untuk penyakit Peyronie disertai DE refrakter dan menghasilkan hasil yang sangat baik. *Malleable implant* dapat digunakan sebagai pilihan terapi yang murah, efektif dan aman.¹⁴⁵

Tabel 54. Ringkasan bukti pembedahan pada penyakit Peyronie

Ringkasan Bukti	Tingkat Bukti
Pembedahan untuk penyakit Peyronie sebaiknya hanya ditawarkan pada pasien saat penyakit sudah stabil dan terdapat gangguan fungsional.	2b
Pada pasien dengan penyakit Peyronie dan DE yang terjadi bersamaan dan tidak merespon terhadap terapi medis maka implantasi PP dengan atau tanpa manuver <i>straightening manoeuvres</i> adalah teknik pilihan.	2a
Dalam kasus lain, faktor seperti panjang penis, rigiditas ereksi, tingkat kurvatur, adanya deformitas penis yang kompleks serta pilihan pasien harus dipertimbangkan dalam memutuskan teknik rekonstruksi.	3

Tabel 55. Rekomendasi pembedahan pada penyakit Peyronie

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Lakukan pembedahan hanya jika penyakit Peyronie telah stabil setidaknya selama tiga bulan (tanpa rasa nyeri atau perburukan deformitas penis), yang biasanya terjadi setelah dua belas bulan sejak timbulnya gejala, serta terdapat gangguan pada hubungan seksual akibat deformitas tersebut.	Kuat
Lakukan penilaian terhadap panjang penis, derajat kurvatur, fungsi ereksi (termasuk respons terhadap farmakoterapi dalam kasus DE) dan ekspektasi pasien sebelum operasi.	Kuat

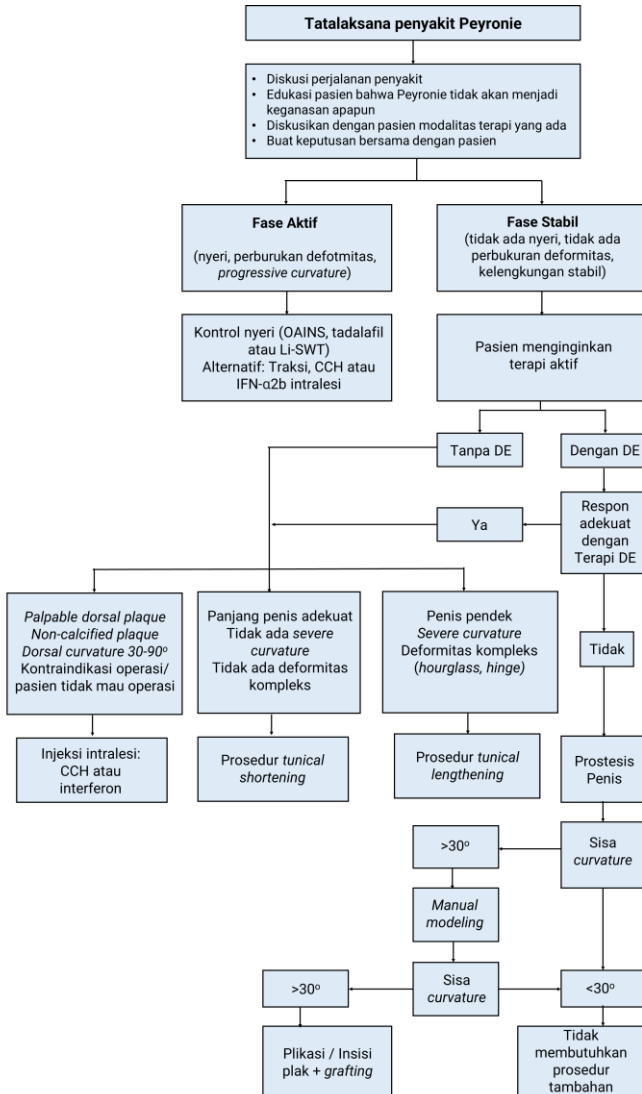
Gunakan prosedur pemendekan tunika sebagai pilihan pengobatan pertama untuk CPC dan untuk penyakit Peyronie dengan panjang dan rigiditas penis yang memadai (dengan atau/tanpa farmakoterapi dan/atau VED), derajat kurvatur yang tidak terlalu parah dan tidak adanya kelainan bentuk yang kompleks (<i>hourglass</i> atau <i>hinge</i>). Jenis prosedur yang digunakan bergantung pada preferensi masing-masing dokter dan pasien, karena tidak ada prosedur yang terbukti lebih superior dibanding teknik lainnya.	Lemah
Gunakan prosedur pemanjangan tunika untuk pasien dengan penyakit Peyronie dan fungsi ereksi normal (dengan atau/tanpa farmakoterapi dan/atau VED), tanpa panjang penis yang cukup, derajat kurvatur berat, atau adanya deformitas penis kompleks (<i>hourglass</i> atau <i>hinge</i>), atau bila teknik plikasi berpotensi menyebabkan pemendekan panjang penis hingga >20%. Jenis <i>graft</i> yang digunakan bergantung pada preferensi masing-masing dokter dan pasien, karena tidak ada prosedur yang terbukti lebih superior dibanding teknik lainnya.	Lemah
Gunakan teknik " <i>sliding</i> " dengan sangat hati-hati, karena ada risiko komplikasi yang signifikan (misalnya, nekrosis glans).	Kuat
Jangan gunakan <i>graft</i> sintesis dalam operasi rekonstruksi penyakit Peyronie.	Kuat
Gunakan implantasi PP, dengan atau tanpa <i>straightening manoeuvres</i> tambahan (<i>modelling</i> , plikasi, insisi atau eksisi dengan atau tanpa <i>grafting</i>), pada pasien penyakit Peyronie dengan DE yang tidak memberikan respon pada farmakoterapi dan/atau VED, atau bila terjadi gangguan/stress berat akibat deformitas penis.	Kuat
Prostesis penis <i>inflatable</i> menghasilkan luaran yang lebih superior dalam hal perbaikan kurvatur, rigiditas, diameter penis dan <i>concealability</i> dibanding prostesis <i>semirigid</i> pada pasien dengan penyakit Peyronie	Lemah

Pada beberapa kasus, komplikasi dapat di tata laksana dengan operasi termasuk implantasi PP tertunda pada pasien yang mengalami DE de novo refrakter. Operasi biasanya dilakukan 6 bulan setelah prosedur awal untuk memberikan kesempatan penyembuhan luka, stabilisasi deformitas penis, dan penilaian yang akurat terhadap fungsi ereksi pasca operasi.	Lemah
Rehabilitasi pasca operasi rekonstruksi dapat mengurangi risiko rekurensi kurvatur atau pemendekkan penis	Lemah

5.2.3.3 Algoritma Tata Laksana

Sebagaimana disebutkan di atas, pada fase akut penyakit, sebagian besar terapi bersifat eksperimental atau dengan sedikit bukti ilmiah yang mendukung. Dalam kasus nyeri, LI-SWT, tadalafil, dan OAINS dapat ditawarkan. Dalam kasus kurvatur atau pemendekan penis, PTT juga telah menunjukkan efektivitas yang baik. Ketika penyakit telah stabil, terapi intralesi (terutama CCH) atau pembedahan dapat digunakan. Terapi intralesi dapat mengurangi indikasi pembedahan atau mengubah teknik yang akan dilakukan. Meski demikian, terapi tersebut hanya diberikan setelah konseling pasien secara menyeluruh, termasuk diskusi efektivitas dan biaya dengan pasien.⁵³

Prosedur rekonstruksi paling tepat digunakan untuk memperbaiki *penile curvature* berdasarkan pada penilaian pra operasi terhadap panjang penis, derajat kurvatur dan status fungsi ereksi. Pada kelainan bentuk yang tidak kompleks dan tidak parah, prosedur pemendekan tunika merupakan pilihan terapi yang baik. Jika terdapat kurvatur yang parah atau deformitas penis kompleks atau jika penis memendek secara signifikan pada pasien dengan fungsi ereksi yang baik (sebaiknya tanpa pengobatan), maka prosedur pemanjangan tunika dapat dilakukan, dengan menggunakan *graft* yang disebutkan sebelumnya. Jika ada DE secara bersamaan dan tidak responsif terhadap pengobatan farmakologis maka pilihan terbaik adalah implantasi PP, dengan atau tanpa *straightening manoeuvres*.⁵³



Gambar 11. Algoritma tata laksana untuk penyakit Peyronie

Daftar Pustaka

1. Yachia, D., et al. The incidence of congenital penile curvature. *J Urol*, 1993. 150: 1478.
2. Montag, S., et al. Abnormalities of penile curvature: chordee and penile torsion. *Sci World J*, 2011. 11: 1470.
3. Baskin, L.S., et al. Penile curvature. *Urology*, 1996. 48: 347.
4. Menon, V., et al. Do adult men with untreated ventral penile curvature have adverse outcomes? *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 31.e1
5. Hayashi, Y., et al. Can spongioplasty prevent fistula formation and correct penile curvature in TIP urethroplasty for hypospadias? *Urology*, 2013. 81: 1330.
6. Chung, E., et al. Prevalence of penile curvature: a population-based cross-sectional study in metropolitan and rural cities in Australia. *BJU Int*, 2018. 122 Suppl 5: 42.
7. Arafa, M., et al. The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 2007. 19: 213.
8. Lindsay, M.B., et al. The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. *J Urol*, 1991. 146: 1007.
9. Devine, C.J., Jr., et al. Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. *J Urol*, 1997. 157: 285.
10. Herati, A.S., et al. The Genetic Basis of Peyronie Disease: A Review. *Sex Med Rev*, 2016. 4: 85.
11. Kadioglu, A., et al. A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. *J Urol*, 2002. 168: 1075.
12. Rhoden, E.L., et al. A cross-sectional study for the analysis of clinical, sexual and laboratory conditions associated to Peyronie's disease. *J Sex Med*, 2010. 7: 1529.
13. Cavallini, G., et al. Association between Peyronie disease and low serum testosterone levels: detection and therapeutic considerations. *J Androl*, 2012. 33: 381.
14. Bjekic, M.D., et al. Risk factors for Peyronie's disease: a case-control study. *BJU Int*, 2006. 97: 570.
15. Carrieri, M.P., et al. A case-control study on risk factors for Peyronie's disease. *J Clin Epidemiol*, 1998. 51: 511.
16. 1059. Deveci, S., et al. Defining the clinical characteristics of Peyronie's disease in young men. *J Sex Med*, 2007. 4: 485.
17. Shindel, A.W., et al. Prevalence of Peyronie's Disease-Like Symptoms in Men Presenting With Dupuytren Contractures. *Sex Med*, 2017. 5: e135.
18. Mohede, D.C.J., et al. Prevalence of Peyronie and Ledderhose Diseases in a Series of 730 Patients with Dupuytren Disease. *Plast Reconstr Surg*, 2020. 145: 978.
19. Ralph, D., et al. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. *J Sex Med*, 2010. 7: 2359.
20. Gelbard, M.K., et al. The natural history of Peyronie's disease. *J Urol*, 1990. 144: 1376.
21. Mulhall, J.P., et al. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. *J Urol*, 2006. 175: 2115.
22. Beroorkhim, B.M., et al. Deformity stabilization and improvement in men with untreated Peyronie's disease. *BJU Int*, 2014. 113: 133.

23. Pryor, J.P., et al. Clinical presentations of Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 2002. 14: 414.
24. Nelson, C.J., et al. The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. *J Sex Med*, 2008. 5: 1985.
25. Hellstrom, W.J., et al. Bother and distress associated with Peyronie's disease: validation of the Peyronie's disease questionnaire. *J Urol*, 2013. 190: 627.
26. Bekos, A., et al. The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. *Eur Urol*, 2008. 53: 644.
27. Greenfield, J.M., et al. Factors affecting the loss of length associated with tunica albuginea plication for correction of penile curvature. *J Urol*, 2006. 175: 238.
28. Liguori, G., et al. Objective measurements of the penile angulation are significantly different than self-estimated magnitude among patients with penile curvature. *Int Braz J Urol*, 2018. 44: 555.
29. Habous, M., et al. Outcomes of variation in technique and variation in accuracy of measurement in penile length measurement. *Int J Impot Res*, 2018. 30: 21.
30. Levine, L.A., et al. Establishing a standardized evaluation of the man with Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 2003. 15 Suppl 5: S103.
31. Ozmez, A., et al. The Effectiveness of 3-D Computed Tomography in the Evaluation of Penile Deformities in Patients With Peyronie's Disease: A Pilot Study. *Sex Med*, 2019. 7: 311.
32. Hauck, E.W., et al. Diagnostic value of magnetic resonance imaging in Peyronie's disease—a comparison both with palpation and ultrasound in the evaluation of plaque formation. *Eur Urol*, 2003. 43: 293.
33. Nguyen, H.M.T., et al. Safety and Efficacy of Collagenase Clostridium histolyticum in the Treatment of Acute-Phase Peyronie's Disease. *J Sex Med*, 2017. 14: 1220.
34. Gholami, S.S., et al. Peyronie's disease: a review. *J Urol*, 2003. 169: 1234.
35. Kadioglu, A., et al. Color Doppler ultrasound assessment of penile vascular system in men with Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 2000. 12: 263.
36. Dean, R.C., et al. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*, 2005. 32: 379.
37. Serefoglu, E.C., et al. The direction and severity of penile curvature does not have an impact on concomitant vasculogenic erectile dysfunction in patients with Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 2015. 27: 6.
38. Serefoglu, E.C., et al. Factors Associated With Erectile Dysfunction and the Peyronie's Disease Questionnaire in Patients With Peyronie Disease. *Urology*, 2017. 107: 155.
39. McCauley, J.F., et al. Diagnostic utility of penile ultrasound in Peyronie's disease. *World J Urol*, 2020.38: 263.
40. Porst, H., et al. Standards for clinical trials in male sexual dysfunctions. *J Sex Med*, 2010. 7: 414.
41. Nehra, A., et al. Peyronie's Disease: AUA Guideline. *J Urol*, 2015. 194: 745.
42. Muller, A., et al. Peyronie's disease intervention trials: methodological challenges and issues. *J Sex Med*, 2009. 6: 848.
43. Bella, A.J., et al. 2018 Canadian Urological Association guideline for Peyronie's disease and congenital penile curvature. *Can Urol Assoc J*, 2018. 12: E197.
44. Dahm, P., et al. Moving from Consensus- to Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Peyronie's Disease. *J Sex Med*, 2017. 14: 170.

45. Safarinejad, M.R., et al. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of pentoxifylline in early chronic Peyronie's disease. *BJU Int*, 2010. 106: 240.
46. Safarinejad, M.R., et al. Retraction statement: A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of pentoxifylline in early chronic Peyronie's disease. *BJU Int*, 2015. 115: E10.
47. Ferrini, M.G., et al. Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. *BJU Int*, 2006. 97: 625.
48. Valente, E.G., et al. L-arginine and phosphodiesterase (PDE) inhibitors counteract fibrosis in the Peyronie's fibrotic plaque and related fibroblast cultures. *Nitric Oxide*, 2003. 9: 229.
49. Ilg, M.M., et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors and Selective Estrogen Receptor Modulators Can Prevent But Not Reverse Myofibroblast Transformation in Peyronie's Disease. *J Sex Med*, 2020. 17: 1848.
50. Chung, E., et al. The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes. *J Sex Med*, 2011. 8: 1472.
51. Ozturk, U., et al. Effects of sildenafil treatment on patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction. *Ir J Med Sci*, 2014. 183: 449.
52. Spirito, L., et al. Daily low-dose tadalafil may reduce the penile curvature progression rate in patients with acute Peyronie's disease: a retrospective comparative analysis. *Int J Impot Res*, 2022.
53. Salonia, et al. EAU Sexual and Reproductive Health. 2023
54. Mulhall, J.P., et al. Peyronie's disease cell culture models: phenotypic, genotypic and functional analyses. *Int J Impot Res*, 2002. 14: 397.
55. Roth, M., et al. Ca²⁺ channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. 93: 5478.
56. Favilla, V., et al. Evaluation of intralesional injection of hyaluronic acid compared with verapamil in Peyronie's disease: preliminary results from a prospective, double-blinded, randomized study. *Andrology*, 2017. 5: 771.
57. Gelbard, M.K., et al. The use of collagenase in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol*, 1985.134: 280.
58. EMA, Assesment Report - Xiapex (Collagenase Clostridium Histolyticum). 2014. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xiapex-h-c-2048-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf
59. Lipshultz, L.I., et al. Clinical efficacy of collagenase Clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease by subgroup: results from two large, double-blind, randomized, placebo- controlled, phase III studies. *BJU Int*, 2015. 116: 650.
60. Gelbard, M., et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *J Urol*, 2013. 190: 199.
61. Abdel Raheem, A., et al. Safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease using a new modified shortened protocol. *BJU Int*, 2017. 120: 717.
62. Cocci, A., et al. Predictors of treatment success after collagenase Clostridium histolyticum injection for Peyronie's disease: development of a nomogram from a multicentre single-arm, non-placebo controlled clinical study. *BJU Int*, 2018. 122: 680.

63. Carson, C.C., 3rd, et al. Analysis of the clinical safety of intralesional injection of collagenase Clostridium histolyticum (CCH) for adults with Peyronie's disease (PD). *BJU Int*, 2015. 116: 815.
64. El-Khatib, F.M., et al. Management of Peyronie's disease with collagenase Clostridium histolyticum in the acute phase. *World J Urol*, 2020. 38: 299.
65. Nguyen, H.M.T., et al. Safety and Efficacy of Collagenase Clostridium histolyticum in the Treatment of Acute Phase Peyronie's Disease: A Multi-institutional Analysis. *Urology*, 2020. 145: 147.
66. Hellstrom, W.J., et al. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J Urol*, 2006. 176: 394.
67. Kendirci, M., et al. The impact of intralesional interferon alpha-2b injection therapy on penile hemodynamics in men with Peyronie's disease. *J Sex Med*, 2005. 2: 709.
68. Stewart, C.A., et al. Intralesional Injection of Interferon-alpha2b Improves Penile Curvature in Men with Peyronie's Disease Independent of Plaque Location. *J Urol*, 2015. 194: 1704.
69. Cipollone, G., et al. [Betamethasone versus placebo in Peyronie's disease]. *Arch Ital Urol Androl*, 1998. 70: 165.
70. Desanctis, P.N., et al. Steroid injection therapy for Peyronie's disease: a 10-year summary and review of 38 cases. *J Urol*, 1967. 97: 114.
71. Cocci, A., et al. Comparison of Intralesional Hyaluronic Acid vs. Verapamil for the Treatment of Acute Phase Peyronie's Disease: A Prospective, Open-Label Non-Randomized Clinical Study. *World J Mens Health*, 2021. 39: 352.
72. Cai, T., et al. Oral Administration and Intralesional Injection of Hyaluronic Acid Versus Intralesional Injection Alone in Peyronie's Disease: Results from a Phase III Study. *World J Mens Health*, 2021. 39: 526.
73. Munoz-Rangel, C.A., et al. Minimally Invasive Therapy Using Intralesional OnabotulinumtoxinA in Peyronie's Disease. *Urol J*, 2015. 12: 2105.
74. Culha, M.G., et al. The Effect of Platelet-Rich Plasma on Peyronie's Disease in Rat Model. *Urol Int*, 2019. 102: 218.
75. Soebadi MA, Milenkovic U, Weyne E, Castiglione F, Albersen M. Stem Cells in Male Sexual Dysfunction: Are We Getting Somewhere? *Sex Med Rev*. 2017 Apr;5(2):222-235
76. Husain, J., et al. Extracorporeal shock wave therapy in the management of Peyronie's disease: initial experience. *BJU Int*, 2000. 86: 466.
77. Liu, T., et al. Cellular signaling pathways modulated by low-intensity extracorporeal shock wave therapy. *Int J Impot Res*, 2019. 31: 170.
78. Gao, L., et al. A meta-analysis of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 2016. 28: 161.
79. Gelbard, M. Myofibroblasts and mechanotransduction: do forces in the tunica albuginea contribute to Peyronie's disease? *J Sex Med*, 2008. 5: 2974.
80. Chung, E., et al. Peyronie's disease and mechanotransduction: an in vitro analysis of the cellular changes to Peyronie's disease in a cell-culture strain system. *J Sex Med*, 2013. 10: 1259.
81. Martinez-Salamanca, J.I., et al. Acute phase Peyronie's disease management with traction device: a nonrandomized prospective controlled trial with ultrasound correlation. *J Sex Med*, 2014. 11: 506.

82. Moncada, I., et al. Penile traction therapy with the new device 'Penimaster PRO' is effective and safe in the stable phase of Peyronie's disease: a controlled multicentre study. *BJU Int*, 2019. 123: 694.
83. Garcia-Gomez, B., et al. The Use of Penile Traction Devices for Peyronie's Disease: Position Statements from the European Society for Sexual Medicine. *Sex Med*, 2021. 9: 100387.
84. Broderick, G.A., et al. The hemodynamics of vacuum constriction erections: assessment by color Doppler ultrasound. *J Urol*, 1992. 147: 57.
85. Paulis, G., et al. Long-term multimodal therapy (verapamil associated with propolis, blueberry, vitamin E and local diclofenac) on patients with Peyronie's disease (chronic inflammation of the tunica albuginea). Results of a controlled study. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2013. 12: 403.
86. Raheem, A.A., et al. The role of vacuum pump therapy to mechanically straighten the penis in Peyronie's disease. *BJU Int*, 2010. 106: 1178.
87. Avant, R.A., et al. Penile Traction Therapy and Vacuum Erection Devices in Peyronie's Disease. *Sex Med Rev*, 2019. 7: 338.
88. Matsushita, K., et al. Concordance between patient and physician assessment of the magnitude of Peyronie's disease curvature. *J Sex Med*, 2014. 11: 205.
89. Smith, J.F., et al. Peyronie's disease: a critical appraisal of current diagnosis and treatment. *Int J Impot Res*, 2008. 20: 445.
90. Kadioglu, A., et al. Current status of the surgical management of Peyronie's disease. *Nat Rev Urol*, 2011. 8: 95.
91. Carson, C.C., et al. Outcomes of surgical treatment of Peyronie's disease. *BJU Int*, 2014. 113: 704.
92. Taylor, F.L., et al. Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication or partial plaque excision with pericardial graft: long-term follow up. *J Sex Med*, 2008. 5: 2221.
93. Langston, J.P., et al. Peyronie disease: plication or grafting. *Urol Clin North Am*, 2011. 38: 207.
94. Mulhall, J., et al. A surgical algorithm for men with combined Peyronie's disease and erectile dysfunction: functional and satisfaction outcomes. *J Sex Med*, 2005. 2: 132.
95. Zaid, U.B., et al. Surgical management of Peyronie's disease. *Curr Urol Rep*, 2014. 15: 446.
96. Garaffa, G., et al. Circumcision is not mandatory in penile surgery. *BJU Int*, 2010. 105: 222.
97. Adibi, M., et al. Penile plication without degloving enables effective correction of complex Peyronie's deformities. *Urology*, 2012. 79: 831.
98. Clavell-Hernandez, J., et al. Penile Size Restoration With Nondegloving Approach for Peyronie's Disease: Initial Experience. *J Sex Med*, 2018. 15: 1506.
99. Kendirci, M., et al. Critical analysis of surgery for Peyronie's disease. *Curr Opin Urol*, 2004. 14: 381.
100. Pryor, J.P., et al. A new approach to the correction of the penile deformity in Peyronie's disease. *J Urol*, 1979. 122: 622.
101. Ralph, D.J., et al. The Nesbit operation for Peyronie's disease: 16-year experience. *J Urol*, 1995. 154: 1362.

102. Lemberger, R.J., et al. Nesbit's operation for Peyronie's disease. *Br J Urol*, 1984. 56: 721.
103. Nooter, R.I., et al. Peyronie's disease and congenital penile curvature: long-term results of operative treatment with the plication procedure. *Br J Urol*, 1994. 74: 497.
104. Gholami, S.S., et al. Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients. *J Urol*, 2002. 167: 2066.
105. Mirza H, Rahmadi R. Peyronie disease: Our first experience with Duckett Baskin tunica albuginea plication (TAP) technique. *Int J Surg Case Rep*. 2021 Oct;87:106451.
106. Dalkin, B.L., et al. Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease. *J Urol*, 1991. 146: 849.
107. Flores, S., et al. Erectile dysfunction after plaque incision and grafting: short-term assessment of incidence and predictors. *J Sex Med*, 2011. 8: 2031.
108. Garcia-Gomez, B., et al. Grafts for Peyronie's disease: a comprehensive review. *Andrology*, 2018.6: 117.
109. Terrier, J.E., et al. Penile Sensory Changes After Plaque Incision and Grafting Surgery for Peyronie's Disease. *J Sex Med*, 2018. 15: 1491.
110. Egydio, P.H., et al. A single relaxing incision to correct different types of penile curvature: surgical technique based on geometrical principles. *BJU Int*, 2004. 94: 1147.
111. De Rose, A.F., et al. Dermal graft surgery for Peyronie's disease: Long term results at a 15 years follow-up. *Arch Esp Urol*, 2019. 72: 415.
112. Kim, E.D., et al. Long-term followup of treatment of Peyronie's disease with plaque incision, carbon dioxide laser plaque ablation and placement of a deep dorsal vein patch graft. *J Urol*, 1995. 153: 1843.
113. Teloken, C., et al. Penile straightening with crural graft of the corpus cavernosum. *J Urol*, 2000. 164: 107.
114. Das, S. Peyronie's disease: excision and autografting with tunica vaginalis. *J Urol*, 1980. 124: 818.
115. Shiohvili, T.J., et al. The surgical treatment of Peyronie's disease: replacement of plaque by free autograft of buccal mucosa. *Eur Urol*, 2005. 48: 129.
116. Garrafa G, Atmoko W, Felizio J, et al. Plaque Excision with Penile Implant + Tunica Vaginalis Graft in Peyronie Disease with Erectile Dysfunction. *Vid J Prosthetic Urol*. 2020;4:166
117. Atmoko W, Prasetyo DR, Garrafa G. Peyronie's Disease Reconstruction with Saphenous Vein Graft. *Vid J Prosthetic Urol*. 2020
118. Collins, J.P. Experience with lyophilized human dura for treatment of Peyronie disease. *Urology*, 1988. 31: 379.
119. Sampaio, J.S., et al. Peyronie's disease: surgical correction of 40 patients with relaxing incision and duramater graft. *Eur Urol*, 2002. 41: 551.
120. Leungwattanakij, S., et al. Long-term follow-up on use of pericardial graft in the surgical management of Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 2001. 13: 183.
121. Levine, L.A., et al. Human cadaveric pericardial graft for the surgical correction of Peyronie's disease. *J Urol*, 2003. 170: 2359.
122. Kalsi, J.S., et al. Plaque incision and fascia lata grafting in the surgical management of Peyronie's disease. *BJU Int*, 2006. 98: 110.

123. Voytik-Harbin, S.L., et al. Identification of extractable growth factors from small intestinal submucosa. *J Cell Biochem*, 1997. 67: 478.
124. Sansalone, S., et al. Long-term results of the surgical treatment of Peyronie's disease with Egidio's technique: a European multicentre study. *Asian J Androl*, 2011. 13: 842.
125. Rosenhammer, B., et al. Long-term outcome after grafting with small intestinal submucosa and collagen fleece in patients with Peyronie's disease: a matched pair analysis. *Int J Impot Res*, 2019. 31: 256.
126. Schiffman, Z.J., et al. Use of Dacron patch graft in Peyronie disease. *Urology*, 1985. 25: 38.
127. Faerber, G.J., et al. Results of combined Nesbit penile plication with plaque incision and placement of Dacron patch in patients with severe Peyronie's disease. *J Urol*, 1993. 149: 1319.
128. Rybak, J., et al. A retrospective comparative study of traction therapy vs. no traction following tunica albuginea plication or partial excision and grafting for Peyronie's disease: measured lengths and patient perceptions. *J Sex Med*, 2012. 9: 2396.
129. García-Gómez B, Aversa A, Alonso-Isa M, Parnham A, Serefoglu EC, Corona G, Bettocchi C, Reisman Y, Skrodzka M, Romero-Otero J. The Use of Penile Traction Devices for Peyronie's Disease: Position Statements from the European Society for Sexual Medicine. *Sex Med*. 2021 Aug;9(4):100387.
130. Levine, L.A., et al. Erectile dysfunction following surgical correction of Peyronie's disease and a pilot study of the use of sildenafil citrate rehabilitation for postoperative erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2005. 2: 241.
131. Osmonov D, Ragheb A, Ward S, Blecher G, Falcone M, Soave A, Dahlem R, van Renterghem K, Christopher N, Hatzichristodoulou G, Preto M, Garaffa G, Albersen M, Bettocchi C, Corona G, Reisman Y. ESSM Position Statement on Surgical Treatment of Peyronie's Disease. *Sex Med*. 2022 Feb;10(1):100459.
132. Habous, M., et al. Malleable Penile Implant Is an Effective Therapeutic Option in Men With Peyronie's Disease and Erectile Dysfunction. *Sex Med*, 2018. 6: 24.
133. Yavuz, U., et al. Surgical Treatment of Erectile Dysfunction and Peyronie's Disease Using Malleable Prosthesis. *Urol J*, 2015. 12: 2428.
134. Chung, E., et al. Comparison between AMS 700 CX and Coloplast Titan inflatable penile prosthesis for Peyronie's disease treatment and remodeling: clinical outcomes and patient satisfaction. *J Sex Med*, 2013. 10: 2855.
135. Levine, L.A., et al. A surgical algorithm for penile prosthesis placement in men with erectile failure and Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 2000. 12: 147.
136. Wilson, S.K., et al. A new treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. *J Urol*, 1994. 152: 1121.
137. Wilson, S.K. Surgical techniques: modeling technique for penile curvature. *J Sex Med*, 2007. 4: 231.
138. Djordjevic, M.L., et al. Penile prosthesis implantation and tunica albuginea incision without grafting in the treatment of Peyronie's disease with erectile dysfunction. *Asian J Androl*, 2013. 15: 391.
139. Falcone, M., et al. A Comparative Study Between 2 Different Grafts Used as Patches After Plaque Incision and Inflatable Penile Prosthesis Implantation for End-Stage Peyronie's Disease. *J Sex Med*, 2018. 15: 848.

140. Sokolakis, I., et al. Penile Prosthesis Implantation Combined With Grafting Techniques in Patients With Peyronie's Disease and Erectile Dysfunction: A Systematic Review. *Sex Med Rev*, 2022. 10: 451.
141. Rolle, L., et al. A new, innovative, lengthening surgical procedure for Peyronie's disease by penile prosthesis implantation with double dorsal-ventral patch graft: the "sliding technique". *J Sex Med*, 2012. 9: 2389.
142. Egydio, P.H., et al. Penile lengthening and widening without grafting according to a modified 'sliding' technique. *BJU Int*, 2015. 116: 965.
143. Khera, M., et al. Penile Prosthesis Implantation in Patients With Peyronie's Disease: Results of the PROPPER Study Demonstrates a Decrease in Patient-Reported Depression. *J Sex Med*, 2018. 15: 786.
144. Akin-Olugbade, O., et al. Determinants of patient satisfaction following penile prosthesis surgery. *J Sex Med*, 2006. 3: 743.
145. Atmoko W, Felizio J, Birowo P, Rasyid N, Taher A, Garaffa G. Plaque excision with the Shah Penile Implant™ and tunica vaginalis graft in Peyronie's disease with erectile dysfunction: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2022 May;94:106976.

BAB VI

KELAINAN UKURAN PENIS DAN DISMORFOFOBIA

Ponco Birowo, Ricky Adriansjah, Amrizal Umran, Dody Efmansyah

6.1 Definisi, Epidemiologi dan Klasifikasi

Dalam konteks sosial dan budaya, ukuran penis seringkali dianggap sebagai lambang maskulinitas dan identitas pria.^{1,2} Dalam kehidupan nyata, sebuah studi menunjukkan bahwa 84% wanita puas dengan ukuran penis pasangan pria mereka sedangkan hanya 55% pasangan pria yang puas dengan ukuran penisnya dan 45% diantaranya ingin memiliki penis yang lebih besar.³ Penilaian subjektif dari ukuran penis mungkin memiliki efek negatif pada fungsi seksual dan kualitas hidup, berdampak pada kehidupan seksual pada sekitar 10% pria.⁴ Prevalensi ini meningkat secara signifikan pada pasien yang mencari operasi pembesaran/augmentasi penis.⁵ Kondisi psikopatologis tertentu pada pria dapat menyebabkan pria tidak mencapai kepuasan ataupun manfaat dari prosedur invasif untuk pembesaran penis.⁶ Pada kelompok ini, perlu adanya dukungan baik secara klinis maupun psikologis dengan mempertimbangkan standar budaya terkait pemahaman dan harapan pasien.⁷

6.1.1 Definisi

Sampai saat ini kondisi "*short penis* atau penis yang pendek" merupakan tantangan diagnostik dan terapi.⁸ Pengukuran panjang penis yang akurat dan terstandarisasi perlu dilakukan dalam mengevaluasi pasien yang mengeluhkan penis pendek.⁹ Sayangnya, belum terdapat standar ukuran penis yang jelas dan disepakati bersama untuk mendefinisikan penis yang pendek, termasuk di Indonesia.

Faktor yang sangat mempengaruhi pengukuran penis adalah variabilitas interobserver dan panjang penis yang diregangkan (*stretched penile length*; SPL) lebih rendah jika dibandingkan dengan keadaan ereksi. Terlepas dari keterbatasan yang disebutkan di atas, SPL, yang didefinisikan sebagai jarak antara simfisis pubis dan puncak glans penis, mewakili pengukuran penis ereksi yang paling representatif. Dengan demikian, SPL yang kurang dari 2,5 standar deviasi di bawah rata-rata untuk usia dan ras laki-laki dianggap sebagai mikropenis.^{10,11}

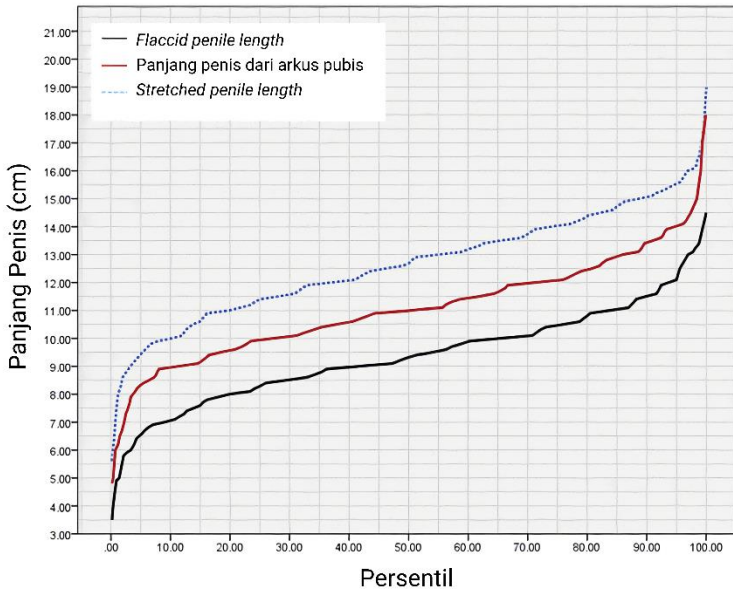
Batasan untuk menentukan diagnosis mikropenis dapat dipengaruhi oleh etnisitas pasien karena hasil telaah sistematis tahun 2023 menunjukkan perbedaan panjang penis rata-rata antar lokasi geografi (Tabel 56).¹² Studi lain di China yang menyertakan pengukuran dimensi penis terhadap 508 subjek pria menunjukkan rerata penis dalam kondisi flaccid dan stretched adalah 9,38 cm dan 12,73 cm. Pada penelitian tersebut didapatkan nilai $<2,5$ SD (*standard deviation*) untuk diagnosis mikropenis adalah 7,78 cm (Gambar 12).¹³ Meski demikian perlu dipahami bahwa belum ada pengumpulan data secara nasional di Indonesia untuk mengetahui distribusi ukuran penis untuk mendefinisikan mikropenis.

Tabel 56. Panjang penis berdasarkan lokasi geografi

Wilayah	Panjang Penis (cm)					
	Flaccid		Stretched		Ereksi	
	Rerata	95% IK	Rerata	95% IK	Rerata	95% IK
Afrika	8,09	7,12 – 9,06	12,53	11,66 – 13,41	14,88	12,50 – 17,26
Asia	7,23	6,32 – 8,14	11,60	11,02 – 12,17	11,74	10,18 – 13,29
Eropa	9,44	8,65 – 10,22	13,40	12,45 – 14,35	14,12	12,53 – 15,72
Amerika Utara	9,82	8,78 – 10,86	13,75	12,79 – 14,70	14,58	13,68 – 15,48
Oseania	-	-	-	-	15,17	12,73 – 18,69
Amerika Selatan	11,00	7,72 – 14,28	15,60	14,34 – 16,86	14,50	11,40 – 17,60
Campuran	-	-	12,13	10,53 – 13,73	15,33	13,45 – 17,21

*IK: Interval Kepercayaan

Studi untuk data normatif pernah dilaporkan pada anak-anak yang RSUD Hasan Sadikin Bandung pada 23 anak-anak dan didapatkan angka yang lebih rendah dibanding yang dilaporkan di literatur. Penggunaan nilai rujukan lokal sangat diperlukan kedepannya untuk menghindari diagnosis yang tidak sesuai.¹⁴ Studi lain terhadap 85 bayi baru lahir di Denpasar mendapatkan bahwa *cut-off* mikropenis pada bayi baru lahir adalah <1.8 cm berdasarkan nilai $<2,5$ SD rerata panjang seluruh subjek. Selain itu, berat bayi baru lahir >4000 gram juga merupakan faktor risiko mikroenis dengan peningkatan risiko hingga 170 kali.¹⁵



Gambar 12. Nomogram penis pada 508 pria di China¹³

Tabel 57. Ringkasan bukti kelainan ukuran penis

Ringkasan Bukti	Tingkat Bukti
Terdapat perbedaan antara <i>true micropenis</i> (anatomis-endokrin)/penis pendek (keluhan)/ <i>buried penis</i> (keluhan penis pendek + obesitas). Sindrom penis kecil mengacu pada kecemasan pria yang berlebihan terhadap ukuran penisnya yang normal.	4
<i>True micropenis</i> adalah kondisi bawaan dimana SPL 2,5 SD kurang dari panjang rata-rata untuk kelompok populasi usia dan disebabkan oleh kelainan genetik atau endokrin yang mendasarinya.	3
<i>Buried penis</i> adalah penis berukuran normal namun panjang penis tampak berkurang secara fungsional akibat kondisi patologis yang mendasarinya seperti	3

obesitas, trauma (<i>entrapped penis</i>), atau tertarik oleh jaringan dartos sehingga penis terkesan seperti ditutupi oleh jaringan subkutan atau kulit sekitar pubis, skrotum atau penis.	
<i>Penile Dysmorphic Disorder</i> adalah konsep yang diterapkan pada kasus <i>Body Dysmorphic Disorder</i> yang ditandai dengan perasaan atau anggapan mengenai adanya kelainan bentuk atau ukuran penis meskipun ukuran sebenarnya normal dan berdampak pada gangguan kesehatan mental dan penurunan kualitas hidup yang signifikan.	3

6.1.2 Epidemiologi dan Klasifikasi

Insiden mikropenis secara keseluruhan pada populasi laki-laki tidak didokumentasikan dengan jelas. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa antara 0,015% - 0,66% bayi laki-laki yang baru lahir memiliki mikropenis.^{16,17} Ada kekhawatiran bahwa prevalensi kelainan kongenital ini meningkat karena paparan in utero terhadap bahan kimia pengganggu endokrin sebelum dan selama kehamilan.¹⁷ Meskipun prevalensi mikropenis terbatas, ada permintaan besar untuk prosedur augmentasi penis di seluruh dunia. Fenomena ini sebagian dapat dijelaskan dengan meningkatnya minat terhadap pornografi dalam beberapa tahun terakhir dan persepsi yang berubah tentang ukuran penis yang normal.¹⁸

Tabel 58. Klasifikasi kondisi klinis yang mendasari kondisi penis pendek atau dismorfofobia pada pria dewasa

Kelompok	Etiologi	Definisi	Patogenesis	Prevalensi (%)
<i>False penile shortness</i>	Didapat	Pemendekkan tampilan korpus penis pada penis berukuran normal	<i>Acquired buried penis</i> pada pria dewasa	NA
<i>Intrinsic penile shortness</i>	Kongenital	Mikropenis akibat perkembangan genital inkomplit	<ul style="list-style-type: none"> • Hipogonadotropik hipogonadisme • Kelainan kongenital 	0,9 – 2,1

		karena kelainan kongenital	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bladder exstrophy–epispadias complex</i> 	
<i>Intrinsic penile shortness</i>	Didapat	Pemendekkan korpus penis akibat proses patologis yang didapat	<ul style="list-style-type: none"> • Penyakit Peyronie • Prostatektomi radikal • Sistektomi radikal • Terapi radiasi • Priapismus iskemik • Operasi penis berulang (mis., operasi uretra atau infeksi prosthesis penis) • Trauma atau amputasi penis akibat kanker penis 	NA
<i>Body dysmorphic disorder</i>	Didapat	Persepsi yang salah mengenai penampilan fisik yang diikuti dengan hendaya dalam kehidupan sehari-hari	<i>Penile Dysmorphic Disorder</i>	1.8 – 9.5

NA: Not available

6.1.3.1 False Penile Shortness

Diantara berbagai penyebab *false penile shortness*, *buried penis* merupakan satu-satunya kondisi yang paling diketahui. *Buried penis*, atau sering juga digunakan istilah “*concealed penis*” atau “*webbed penis*”, terjadi akibat perkembangan abnormal fascia dartos yang dapat menyebabkan tertariknya corpus penis ke jaringan peri-genital. Di sisi lain, *buried penis* pada orang dewasa dikenal luas sebagai kondisi didapat dan disebut sebagai *adult acquired buried penis* (AABP).¹⁹ Etiologi AABP terkait dengan keadaan inflamasi kronis dari jaringan dartos penis sehingga menyebabkan retraksi progresif dan jaringan parut pada area peri-genital.²⁰

Hasil penelitian histopatologi oleh Atmoko dkk. pada jaringan fascia dartos pada penderita *buried penis* dan hipospadia menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar kolagen dan elastin, sedangkan rasio retikulin yang dinilai berdasarkan kolagen tipe III dibanding kolagen total mengalami peningkatan.

Hal ini menunjukkan bahwa fascia dartos pada *buried penis* tidak normal namun tidak sama seperti jangan parut atau fibrosis yang lain.²¹

Prevalensi pasti AABP tidak diketahui, namun angka kejadian AABP meningkat seiring dengan peningkatan prevalensi obesitas, yang merupakan faktor risiko utama AABP.²² Faktor lain yang berkontribusi terhadap AABP termasuk sirkumsisi, setelah pembedahan pada obesitas atau kanker penis, atau kondisi dermatologis kronis seperti lichen sklerosis.²³ AABP umumnya dikaitkan dengan disfungsi ereksi dan gangguan berkemih, kesulitan dalam menjaga kebersihan alat kelamin, serta kualitas hidup yang buruk.²³

6.1.3.2 Congenital Intrinsic Penile Shortness

Kategori ini mencakup kondisi yang disebut sebagai “*true micropenis*”. Meskipun malformasi genital laki-laki merupakan salah satu kelainan kongenital yang paling umum, prevalensinya hanya sekitar 0,9% sampai 2,1%.²⁴ Perkembangan genital dipengaruhi stimulasi hormonal selama periode janin dan pubertas.²⁵ Beberapa sindrom genetik dapat menyebabkan gangguan aksis hormonal yang diperlukan untuk perkembangan genital yang normal.²⁶ Testosteron terutama terlibat dalam diferensiasi genitalia interna sedangkan konversinya menjadi DHT sangat penting untuk perkembangan genitalia ekstern.²⁷ Meskipun mikropenis dapat terjadi sebagai manifestasi dari kelainan endokrin atau genetik (paling sering hipogonadisme hipogonadotropik atau sindrom genetik lainnya), kondisi tersebut juga dapat muncul sebagai temuan terisolasi tanpa penyebab etiologi definitif hingga pada 25% kasus.²⁸

Secara khusus, karena hCG plasenta terutama mengatur produksi sel Leydig selama fase kehamilan, hipogonadisme primer kongenital tidak menyebabkan gangguan perkembangan seksual. Sebaliknya, hipogonadisme primer atau sekunder yang terjadi pada paruh kedua masa kehamilan dapat menyebabkan gambar hipotrofi testis, mikropenis, dan kriptorkismus.²⁷

Tabel 59. Klasifikasi kondisi klinis yang terkait dengan *intrinsic penile shortness*

Etiologi	Kelainan
Hipogonadotropik hipogonadisme	<ul style="list-style-type: none"> • Kelainan genetik • Cedera iatrogenik atau trauma pada kelenjar hipofisis atau hipotalamus
Hipergonadotropik hipogonadisme	<ul style="list-style-type: none"> • Kelainan kromosom (mis., Sindrom Klinefelter)

	<ul style="list-style-type: none"> • Kelainan sintesis androgen • Disgenesis gonad
Kelainan Kongenital	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bladder exstrophy–epispadias complex</i> • Hipospadia
Tidak diketahui / Idiopatik	-

Di antara entitas klinis terkait dengan mikropenis, *bladder exstrophy–epispadias complex* (BEEC) adalah yang paling banyak dipelajari. Kondisi ini mewakili spektrum malformasi genitourinaria dengan tingkat keparahan mulai dari epispadia hingga ekstrofi kandung kemih atau ekstrofi kloaka, dengan prevalensi sekitar 1/10.000 bayi baru lahir.²⁹ Kondisi BEEC paling sering terjadi sebagai kelainan kongenital sporadis terisolasi dengan kejadian kurang dari 1%.³⁰ Rekonstruksi bedah pada BEEC bertujuan untuk memperbaiki tampilan genitalia eksterna. Meski demikian, penderita seringkali dibebani oleh disfungsi psikososial dan psikoseksual dalam jangka panjang.³⁰ Selain itu, infertilitas pria juga dapat terjadi karena gangguan hormonal serta kuantitas atau kualitas sperma yang buruk.³¹

6.1.3.3 *Acquired Intrinsic Penile Shortness*

Kategori *acquired intrinsic penile shortness* mencakup pemendekan penis akibat serangkaian entitas patologis. Mekanisme kondisi tersebut dapat bersifat akut, seperti dalam kasus trauma penis atau amputasi bedah akibat kanker penis, atau kronis akibat proses fibrotik progresif yang melibatkan korpus kavernosum.³² Pada sebagian kecil kasus, amputasi penis dapat disebabkan oleh sirkumsisisi dan prosedur pembedahan genital seperti rekonstruksi untuk hipospadia, implantasi prostesis penis, dan uretrotomi. Di antara penyebab kronis pemendekan penis, penyakit Peyronie, pengobatan untuk kanker prostat, khususnya prostatektomi radikal dan sistektomi radikal merupakan yang paling umum.

6.1.3.4 *Body Dysmorphic Disorder*

Body dysmorphic disorder (BDD) adalah diagnosis klinis yang didefinisikan oleh *American Psychiatric Association* sebagai tekanan/stress akibat kecatatan atau persepsi kecacatan pada penampilan fisik individu. Kecatatan tersebut tidak dapat diamati oleh orang lain, atau, jika ada, hanya tampak sedikit.³³ Bila mengalami gangguan ini, penderita telah melakukan perilaku berulang seperti

memeriksa cermin, mencari kepastian, atau membandingkan penampilannya dengan orang lain. Gangguan BDD menyebabkan hendaya yang signifikan di kehidupan sosial atau pekerjaan.

Dismorfia otot adalah tipologi dalam BDD yang mencirikan individu, biasanya pria, dengan preokupasi terhadap bentuk otot dan tubuh. Terkadang, kelompok pria tersebut juga menunjukkan fokus yang berlebihan pada ukuran atau bentuk penis mereka. Dalam kasus tersebut, konsep *penile dysmorphic disorder (PDD)* dapat digunakan.

Body dysmorphic disorder dan PDD berbeda dari *small penile anxiety (SPA)* atau sindrom penis kecil, yang mengacu pada kecemasan pria yang berlebihan mengenai ukuran penisnya yang normal. *Small penile anxiety* tidak termasuk dalam nomenklatur BDD tetapi pria dengan SPA mungkin berisiko mengalami BDD.³⁴ Semua definisi ini mengecualikan pria dengan *true micropenis*.³³ Data prevalensi menunjukkan bahwa 1,8-9,5% pria di menderita BDD.^{33,35} Belum terdapat data mengenai prevalensi BDD maupun PDD di Indonesia.

Tabel 60. Ringkasan bukti terkait kelainan ukuran penis

Ringkasan bukti	Tingkat bukti
Malformasi genital pria merupakan kelainan yang langka dengan prevalensi keseluruhan antara 0,9% dan 2,1%.	3
Obesitas, lichen sclerosus dan pengobatan kanker penis merupakan faktor risiko AABP.	4
<i>Adult acquired buried penis</i> umumnya dikaitkan dengan disfungsi ereksi dan berkemih, kesulitan dalam menjaga kebersihan alat kelamin yang memadai, dan kualitas hidup yang buruk.	3
Kondisi AABP dapat dikelompokkan berdasarkan gambaran klinis dan pilihan prosedur pembedahan ditentukan sesuai dengan sistem klasifikasi yang tersedia.	3
<i>Bladder extrophy-epispadia complex</i> adalah kondisi klinis langka yang sering dikaitkan dengan malformasi genital pria, terutama mikropenis.	2b
Trauma atau amputasi penis karena pembedahan untuk kanker penis adalah penyebab akut <i>intrinsic penile shortness</i> yang paling umum.	3

Etiologi kronis yang paling sering menyebabkan akut <i>intrinsic penile shortness</i> adalah penyakit Peyronie, pengobatan untuk kanker prostat (prostatektomi radikal, terapi radiasi dan ADT) dan sistektomi radikal.	2b
<i>Body dysmorphic disorder</i> adalah entitas klinis yang terkait dengan tekanan atau gangguan yang signifikan pada aspek penting kehidupan individu.	2b
Penile <i>dysmorphic disorder</i> dapat digunakan sebagai konsep singkat untuk menggambarkan pasien BDD yang terutama berfokus pada ukuran atau bentuk penis.	4
<i>Body dysmorphic disorder</i> maupun PDD dapat diketahui pada pasien yang menjalani pembedahan kosmetik.	3

Tabel 61. Rekomendasi terkait kelainan ukuran penis

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Lakukan pemeriksaan genitalia secara komprehensif pada semua pria, terutama pada pria dengan IMT >30, lichen sklerosis, riwayat kanker penis, dan memiliki keluhan berkemih/seksual atau penampilan genitalia yang buruk, untuk mengecualikan adanya kondisi AABP	Kuat
Gunakan sistem klasifikasi untuk mengklasifikasikan presentasi klinis dan menentukan manajemen bedah pada kasus AABP	Lemah
Tentukan adanya BDD/PDD pada pasien dengan ukuran penis normal namun mengeluhkan ukuran penis pendek	Kuat

6.2 Diagnosis

6.2.1 Anamnesis, Pemeriksaan Fisik dan Penilaian Psikologis

6.2.1.1 Anamnesis

Langkah pertama dalam penilaian pada kondisi penis pendek adalah melakukan anamnesis terhadap riwayat medis dan seksual secara rinci.³⁶ Penyebab umum penis pendek harus dievaluasi, misalnya riwayat phimosis, priapismus, hipospadia/epispadia, trauma penis, kanker penis, kanker prostat, nyeri penis dengan atau tanpa kurvatur penis didapat yang mengindikasikan

adanya penyakit Peyronie. Diagnosis BDD masa lalu atau sekarang juga harus diperhatikan.

Selain itu, pertanyaan terbuka tentang pendidikan seksual, perkembangan, atau pengalaman dan fantasi seksual sebelumnya, alat psikometri dapat digunakan. Kuesioner juga dapat digunakan untuk menilai fungsi seksual (misalnya IIEF), tekanan seksual dan kepuasan seksual.³⁷ Anamnesis terarah perlu dilakukan untuk menilai ekspektasi pasien dan pasangan terhadap performa seksual. Sebagai anamnesis tambahan, persepsi citra tubuh dapat dipertimbangkan lebih lanjut.

6.2.1.2 Pemeriksaan Fisik dan Pengukuran Ukuran Penis

Pemeriksaan fisik pada area genital sangat penting untuk penilaian awal pasien. Pada pemeriksaan dapat ditemukan diagnosis yang tidak diduga sebelumnya dan mengarahkan kelainan merupakan kelainan bawaan atau yang didapat. Setiap temuan penting pada pemeriksaan fisik perlu untuk dicatat misal tampilan adanya plak penis pada palpasi, hipotrofi testis yang menunjukkan gangguan perkembangan seksual atau hipogonadisme. Penilaian ukuran dan bentuk penis adalah wajib untuk menentukan tata laksana medis atau bedah. Pengukuran tambahan dianjurkan dalam keadaan *flaccid* dan ereksi setelah ICI, terutama sebelum tindakan bedah.³⁸

Panjang penis yang diregangkan (SPL) dapat diukur dari *penopubic skin junction-to-glans tip* (STT) atau dorsal dari *pubic bone-to-glans tip* (BTT) menggunakan alat pengukur atau jangka sorong. Secara keseluruhan, pengukuran ukuran penis belum distandarisasi dan hingga saat ini tidak ada definisi yang disepakati oleh konsensus karena tingginya heterogenitas dalam penilaian maupun pelaporan antara penelitian.³⁹ Meski demikian pengukuran dengan SPL dianggap metode yang paling sesuai hingga saat ini.

Selain itu, lingkaran penis pada bagian distal (koronal) dan *mid-shaft* penis harus dicatat pada setiap pasien. Kedua nilai tersebut dapat dibandingkan dan menghasilkan nilai rasio *head-to-base* dan digunakan untuk mengklasifikasikan bentuk penis. Hal ini dapat didokumentasikan melalui fotografi.⁴⁰ Nilai STT sering kali *underestimate* panjang ereksi penis sekitar 20% sedangkan BTT tampaknya memiliki korelasi yang lebih baik dengan panjang penis ereksi, terutama pada pria yang berat badan berlebih dan obesitas. Pada pemeriksaan fisik, penting juga untuk mencatat ketebalan lemak pubis, kondisi ligamen suspensorium penis, dan ada tidaknya *penoscrotal web*.

Tabel 62. Pengukuran ukuran penis

Panjang
Status Ereksi, <i>stretched</i> atau <i>flaccid</i>
Topografi anatomi Dorsal atau ventral dari <i>penopubic skin junction-to-glans tip</i> (STT) Dorsal dari <i>pubic bone-to-glans tip</i> (BTT)
Girth atau diameter
Status Ereksi atau <i>flaccid</i>
Topografi anatomi Proksimal (<i>penopubic skin junction</i>) <i>Middle shaft</i> Distal (Coronal atau subcoronal)
Bentuk
Rasio <i>head-to-base</i> Fotografi terstandarisasi

6.2.1.3 Penilaian Psikologis

Sub-kelompok laki-laki yang meminta prosedur pembesaran penis, seringkali memiliki masalah psikologis yang kuat, termasuk BDD atau PDD.³⁴ Kelompok ini berisiko lebih tinggi untuk mengalami psikopatologi dan upaya bunuh diri dan hasil operasi kemungkinan kecil mencapai harapan mereka.⁴¹ Saat ini, kuesioner *self-reported* yang tersedia secara bebas untuk skrining pasien yang berisiko memiliki psikopatologi terkait BDD dan PDD, antara lain *Body Dysmorphic Disorder Questionnaire*, *Cosmetic Procedure Screening Scale*. Terdapat pula *Male Genital Self-Image Scale* dan *Index of Male Genital Image* untuk mengukur persepsi dan kepuasan pria terkait alat kelamin mereka, serta *Beliefs About Penile Size* (BAPS) menangkap keyakinan tentang ukuran penis serta proses psikologis.⁴² Meski demikian, diagnosis BDD/PDD, masalah psikopatologis lain seperti gangguan kepribadian, gangguan dari obsesif-kompulsif, psikotik, harus dilakukan oleh ahli psikiatri. Persepsi subjektif pasien terkait ukuran penis juga harus dievaluasi.

6.2.1.4 Konseling dan Penilaian Hasil - Kuesioner yang Tervalidasi

Kuesioner *Augmentation Phalloplasty Patient Selection and Satisfaction Inventory* adalah kuesioner 5 item yang digunakan untuk penilaian dan konseling terkait prosedur augmentasi penis.⁴³ Sayangnya kuesioner tersebut tidak berkorelasi dengan dengan baik terhadap ukuran penis dan kurang validasi objektif sehingga penggunaannya terbatas.

Kuesioner psikoseksual terkenal lainnya juga dapat dipertimbangkan untuk digunakan seperti IIEF-15, MSHQ (*Male Sexual Health Questionnaire*), dan EDITS (*Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction*).^{44,45} Sayangnya, kuesioner ini tidak menilai semua domain dari gangguan seksual hanya berfokus pada fungsi seksual tertentu seperti ereksi, serta tidak menilai kekhawatiran dan keyakinan pasien tentang ukuran penis.

6.2.2 Pencitraan

Penggunaan USG Doppler penis atau MRI penis dapat memberikan data tambahan mengenai anatomi penis dan derajat keparahan *buried penis* meski demikian, penggunaannya tidak dianjurkan secara rutin dalam skenario klinis.^{46,47}

Tabel 63. Ringkasan bukti diagnosis kelainan ukuran penis

Ringkasan Bukti	Tingkat Bukti
Anamnesis terhadap riwayat medis dan seksual serta pemeriksaan fisik merupakan bagian penting dalam evaluasi pria dengan keluhan penis pendek.	4
Di antara penis dengan SPL, STT mungkin <i>underestimate</i> panjang penis pada kondisi ereksi.	2b
Di antara penis dengan SPL, BTT memiliki korelasi yang lebih baik dengan panjang penis saat ereksi, terutama pada pria yang berat badan berlebih dan obesitas.	2b
Pengukuran panjang penis pada kondisi <i>flaccid</i> dan ereksi penting untuk menilai pertambahan panjang penis.	4
Penilaian lingkaran penis dapat menambah informasi berguna tentang ukuran dan bentuk penis.	4
<i>Body Dysmorphic Disorder Questionnaire, Cosmetic Procedure Screening Scale for Penile Dysmorphic Disorder,</i>	2b

<i>Male Genital Self-Image Scale</i> , dan <i>Index of Male Genital Image</i> adalah kuesioner <i>self-reported</i> yang berguna untuk menyaring pasien yang berisiko psikopatologi.	
Konseling kesehatan mental sangat membantu dalam mendeteksi pria yang meminta prosedur augmentasi penis dengan kerentanan psikologis yang kuat, termasuk BDD/PDD.	2b
Kuesioner tervalidasi sangat membantu dalam menilai fungsi seksual dasar dan keyakinan tentang ukuran penis.	4

Tabel 64. Rekomendasi diagnosis kelainan ukuran penis

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Anamnesis terhadap riwayat medis dan seksual yang komprehensif harus dilakukan pada setiap pasien yang mengeluhkan ukuran penis pendek.	Kuat
Gunakan pengukuran <i>stretched penile length</i> untuk menentukan panjang penis.	Lemah
Ukur panjang penis pada saat <i>flaccid</i> dan ereksi untuk menilai panjang penis secara detail.	Lemah
Ukur lingkaran penis pada setiap pasien yang datang dengan keluhan ukuran penis pendek.	Lemah
Gunakan kuesioner tervalidasi untuk skrining <i>body dysmorphic disorder</i> dalam kasus penis berukuran normal.	Lemah
Gunakan kuesioner yang telah divalidasi (misalnya, IIEF-15, BAPS) untuk menilai fungsi seksual dasar dan persepsi pria tentang ukuran penisnya.	Lemah
Rujuk pasien dengan dugaan BDD untuk konseling kesehatan mental.	Kuat

6.3 Tata Laksana

6.3.1 Pertimbangan dalam Tata Laksana

Bukti mengenai pembesaran penis dalam konteks medis dan psikologis masih terbatas. Data yang ada menunjukkan bahwa motivasi untuk augmentasi penis mungkin sangat terkait dengan kebutuhan psikologis

daripada kebutuhan fisik. Pengaruh pornografi, perbandingan dengan teman sebaya, dan ejekan terkait penampilan, telah dilaporkan sebagai motivasi dalam pembesaran penis. Selain itu, beberapa pria mungkin memiliki kondisi psikopatologis yang mendasarinya seperti BDD. Dalam hal ini, keputusan untuk menerapkan teknik augmentasi penis menjadi masalah etis.⁴⁸

Di satu sisi, orang dengan mikropenis dan konsekuensi kesulitan fungsional harus dapat memperoleh manfaat dari pembedahan. Di sisi lain, orang dengan BDD harus dirujuk untuk intervensi psikologis dan/atau psikiatris, yang merupakan terapi lini pertama untuk gangguan ini. Dokter dan pasien harus mempertimbangkan konseling psikologis sebelum mengambil keputusan. Diskusi yang lengkap, termasuk tentang konsekuensi yang mungkin terjadi (termasuk psikologis), pengelolaan harapan dan ekspektasi pasien, harus dilakukan dengan pasien dalam mengambil keputusan.⁴⁸

6.3.2 Tata Laksana Non-bedah

6.3.2.1 Psikoterapi

Pembesaran penis seringkali dimotivasi oleh keinginan untuk meningkatkan kepercayaan diri, kondisi emosional, serta kualitas hidup individu.⁴⁹ Psikoterapi direkomendasikan ketika komorbiditas psikopatologis terdeteksi atau ketika terdapat masalah dalam hubungan dengan pasangan yang mendasari permintaan pembesaran penis.

Motivasi dan harapan pasien dan pasangan mengenai augmentasi penis harus dikelola dan menjadi target psikoterapi utama. Kepuasan yang rendah terkait operasi augmentasi penis sering kali terjadi karena perbedaan perbedaan ekspektasi dan realita; oleh karena itu, pembahasan terkait perubahan bentuk penis, efek jangka panjang pasca pembedahan, serta persepsi subyektif pasien dan pasangan termasuk terkait rutinitas hubungan/ seksual penting untuk dilakukan.⁴⁹ Demikian pula, pada pria dengan BDD dan SPA terdapat perbedaan yang signifikan antara ukuran penis yang dirasakan dengan ukuran yang ideal. Kelompok pria tersebut kemudian menginternalisasi keyakinan bahwa mereka harus memiliki penis yang lebih besar.⁵⁰

Cognitive behavioral therapy untuk BDD dapat diterapkan pada kasus kecemasan terkait ukuran penis, meskipun belum ada uji klinis yang tersedia.⁵¹ Psikoterapi juga dapat diterapkan tanpa adanya kondisi klinis/ psikopatologis

untuk mengelola ekspektasi pasien sehingga dapat meningkatkan hasil dan kepuasan terkait dengan proses pembedahan.

6.3.2.2 Terapi Traksi Penis

Salah satu metode non-invasif yang digunakan untuk meningkatkan panjang penis antara lain terapi traksi penis.⁵² Penggunaan alat traksi selama minimal 4 jam/hari selama 6 bulan untuk penatalaksanaan penis pendek dapat meningkatkan panjang penis yang signifikan yaitu +2,3 dan +1,7 cm untuk penis dalam kondisi *flaccid* dan *stretched*.⁵³ Secara keseluruhan, PTT efektif dalam memperpanjang penis baik dalam keadaan *flaccid* maupun *stretched* dengan efek samping yang minimal. Namun, PTT tidak efektif untuk *penile girth enhancement*. Walaupun dari kualitas penelitian belum didukung oleh banyak uji klinis acak terkontrol, hasil dari penelitian kohort membuktikan efikasi PTT dalam restorasi panjang penis atau serta koreksi kelainan akibat beberapa penyakit, termasuk penyakit Peyronie atau pasca prostatektomi radikal.

6.3.2.3 Alat Vakum Ereksi

Data mengenai penggunaan alat vakum pada pemanjangan penis sangat langka. Dalam sebuah studi dengan 27 pria yang SPL <5 cm, penggunaan VED tiga kali seminggu selama 20 menit selama 6 bulan, tidak menghasilkan peningkatan yang signifikan pada panjang penis pada kondisi *flaccid* atau *stretched*.⁵⁴ Di sisi lain, manfaat menggunakan VED setelah implantasi prostesis penis dan prostatektomi radikal telah ditunjukkan dalam berbagai literatur.⁵⁵

6.3.2.4 Terapi Endokrinologi

Pemberian testosteron telah lama digunakan untuk menambah panjang penis pada bayi atau anak laki-laki pra pubertas dengan mikropenis. Dosis yang disarankan paling umum adalah Testosterone enanthate 25 mg selama satu kali setiap bulan selama 3 bulan pada saat awal pubertas, dengan beberapa penulis lain menyarankan pengobatan lebih lanjut dengan dosis yang lebih tinggi di awal.⁵⁶ Pemberian testosteron atau DHT topikal juga diusulkan oleh beberapa peneliti lain dengan hasil yang lebih baik dengan DHT, terutama pada responden yang kurang memberikan respon terhadap testosteron atau pada penderita defisiensi alfa reduktase tipe 2.⁵⁷ Penggunaan kombinasi pengobatan hCG dan FSH juga telah dilaporkan dengan hasil yang baik.⁵⁸ Meski

demikian, sejauh ini tidak ada perbandingan secara langsung antara sediaan tersedia dan penelitian yang menilai efek jangka panjang sangat terbatas.

Tabel 65. Ringkasan bukti penatalaksanaan non-bedah penis pendek

Ringkasan Bukti	Tingkat Bukti
Psikoterapi direkomendasikan ketika komorbiditas psikopatologis terdeteksi, atau jika terdapat gangguan dinamika hubungan dengan pasangan yang mungkin mendasari permintaan prosedur augmentasi penis.	3
<i>Cognitive behavioral therapy</i> untuk BDD dapat diterapkan pada kasus kecemasan terkait ukuran penis.	3
Terapi traksi penis terbukti menjadi pengobatan yang efektif untuk terapi pemanjangan penis.	3
Alat vakum ereksi terbukti tidak efektif dalam mencapai pemanjangan penis.	3
Terapi testosteron, dihidrotestosteron transdermal, dan gonadotropin rekombinan dapat mengembalikan ukuran penis pada anak laki-laki dengan mikropenis atau gangguan perkembangan seksual.	2b
Terapi testosteron tidak meningkatkan ukuran penis pada pria dewasa dan pria dengan hipogonadisme onset lambat.	3

Tabel 66. Rekomendasi penatalaksanaan non-bedah penis pendek

Rekomendasi	Derajat rekomendasi
Pertimbangkan psikoterapi ketika komorbiditas psikopatologis terdeteksi, atau ketika terdapat gangguan dinamika hubungan dengan pasangan yang mungkin mendasari permintaan pembesaran penis.	Kuat
Pertimbangkan penggunaan terapi traksi penis sebagai terapi konservatif untuk menambah panjang penis.	Lemah
Jangan gunakan alat vakum ereksi untuk menambah panjang penis.	Lemah

Gunakan terapi endokrinologis untuk mengembalikan ukuran penis pada anak laki-laki dengan mikropenis atau gangguan perkembangan seksual.	Kuat
Jangan gunakan terapi testosteron atau terapi hormonal lainnya untuk memperbesar ukuran penis pada pria setelah pubertas.	Kuat

6.3.3 Pembedahan

6.3.3.1 Pembedahan untuk AABP

6.3.3.1.1 Klasifikasi pembedahan untuk AABP

Berbagai prosedur rekonstruksi bedah dapat digunakan untuk AABP. Menurut klasifikasi yang diusulkan oleh Pariser dkk., prosedur yang berbeda dapat berkisar dari tingkat kompleksitas rendah (seperti rekonstruksi korpus penis dengan menggunakan *flap* atau *graft*) hingga kompleksitas tinggi (seperti contohnya *escutcheonectomy* dan *apronectomy*).⁵⁹

Tujuan dari setiap pembedahan adalah untuk membebaskan korpus penis, merekonstruksi genitalia, dan mengangkat jaringan peri-genital atau abdomen yang berlebihan untuk mengurangi risiko meminimalkan insiden komplikasi pasca operasi dan rekurensi. Perubahan gaya hidup dan modifikasi faktor risiko, khususnya penurunan berat badan diketahui dapat meminimalisir komplikasi bedah pasien AABP dan harus disarankan sebelum intervensi bedah dilakukan.

Tabel 67. Ringkasan bukti pembedahan untuk AABP

Ringkasan Bukti	Tingkat Bukti
Berbagai prosedur pembedahan dapat dipertimbangkan untuk mengembalikan anatomi genital pada pasien AABP.	3
Operasi AABPH dibebani oleh insiden komplikasi pasca operasi yang signifikan.	3
Perubahan gaya hidup dan modifikasi faktor risiko, khususnya penurunan berat badan, secara luas dianggap sebagai pendekatan proaktif untuk meminimalkan komplikasi pembedahan AABP.	4
Operasi AABP dapat memberikan hasil fungsional yang memuaskan dengan insiden kekambuhan yang rendah.	3

Tabel 68. Rekomendasi pembedahan untuk AABP

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Secara ekstensif memberikan edukasi pasien tentang manfaat dan komplikasi operasi penis untuk AABP.	Kuat
Mulai perubahan gaya hidup dan modifikasi faktor risiko, khususnya penurunan berat badan, untuk meminimalkan komplikasi bedah AABP dan mengoptimalkan hasil bedah.	Kuat
Teknik rekonstruksi bedah dapat dipertimbangkan untuk menangani AABP.	Lemah

6.3.3.2 Terapi Pembedahan untuk *Congenital Intrinsic Penile Shortness*

6.3.3.2.1 *Suspensory Ligament Release (SLR)*

Teknik pembedahan ini dilakukan dengan melakukan sayatan bedah dan melekatkan penis ke tulang pubis. Akses bedah dimulai dengan melakukan insisi infrapubik dan dapat dikombinasikan dengan *VY skin plasty*. Studi oleh Li dkk. melaporkan hasil prosedur SLR dalam konteks *congenital intrinsic penile shortness* dengan rerata peningkatan SPL adalah $+1,1 \pm 1,1$ cm, dengan tingkat kepuasan 27% dan permintaan operasi lebih lanjut pada 54% kasus.⁶⁰

6.3.3.2.2 *Ventral Phalloplasty/Scrotoplasty*

Intervensi ini didasarkan pada *midshaft ventral skinplasty* dengan tujuan untuk memindahkan sudut peno-skrotal pada sisi proksimal dan meningkatkan paparan korpus penis. Sebagian besar studi menunjukkan hasil kepuasan yang tinggi oleh pasien yang menjalani *ventral phalloplasty* tanpa komplikasi serius pada intra- atau peri-operatif.⁶¹

6.3.3.2.3 *Lipoplasti/Lipektomi Suprapubik*

Intervensi ini bertujuan untuk mengurangi ketebalan lemak suprapubic, baik dengan pendekatan invasif minimal (*liposuction*) atau dengan pembedahan (lipektomi). Penipisan lapisan lemak suprapubik bertujuan untuk meningkatkan paparan korpus penis. Studi oleh Ghanem dkk. mengevaluasi luaran pada sepuluh pasien yang menjalani *liposuction* menggunakan 50 cc syringe. Hasilnya didapatkan 80% pasien puas dan sangat puas terhadap hasilnya, dengan komplikasi yang dilaporkan berupa hematoma, ekomisis serta edema. Studi lain menggunakan teknik *Shaeer's monsplasty technique*, didapatkan

pemanjangan penis pada saat ereksi sebesar 32% dengan tingkat kepuasan 73.1% pada saat *follow-up* di 18 bulan.⁶²

6.3.3.2.4 Total Phallic Reconstruction (TPR)

Tindakan bedah ini merupakan rekonstruksi genital paling kompleks yang mungkin dapat dilakukan. Tindakan ini bertujuan untuk membuat penis (*phallus*) dan neo-uretra. Tindakan ini dilakukan pada kasus insufisiensi penis berat (seperti: mikropenis kongenital dan BEEC).⁶³

Tabel 69. Ringkasan bukti pembedahan untuk *congenital intrinsic penile shortness*

Ringkasan Bukti	Tingkat Bukti
Mempertimbangkan berbagai pilihan dan kompleksitas prosedur pembedahan untuk menangani kondisi penis berukuran pendek; Operasi ini harus dilakukan di rumah sakit.	4
<i>Suspensory ligament release, ventral phalloplasty</i> dan lipoplasti/lipektomi suprapubik menghasilkan penambahan panjang penis secara objektif namun berhubungan dengan insiden komplikasi yang signifikan.	3
<i>Total Phallic Reconstruction</i> memberikan hasil pembedahan dan aspek fungsional yang memuaskan pada pria dengan mikropenis.	3

Tabel 70. Rekomendasi pembedahan untuk *congenital intrinsic penile shortness*

Rekomendasi	Derajat rekomendasi
Lakukan operasi rekonstruksi penis untuk AABP di rumah sakit.	Kuat
Gunakan SLR, <i>ventral phalloplasty</i> dan lipoplasti/lipektomi suprapubik untuk digunakan pemanjangan penis.	Lemah
Diskusikan secara luas kemungkinan komplikasi pada prosedur <i>suspensory ligament release, ventral phalloplasty</i> dan lipoplasti/lipektomi suprapubik.	Kuat

Gunakan *total phallic reconstruction* untuk mengembalikan anatomi genital pasien yang mengalami mikropenis kongenital.

Lemah

6.3.3.3 Pembedahan untuk *Acquired Intrinsic Penile Shortness*

6.3.3.3.1 Implantasi Protesis Penis

Literatur saat ini belum dapat menunjukkan hubungan langsung antara implantasi protesis penis dan panjang penis pada pria dengan DE tanpa penyakit Peyronie. Dalam sebuah studi oleh Devenci dkk., menunjukkan bahwa sebagian besar pasien (72%) yang menjalani implantasi prosthesis penis pada pasien yang mengalami DE akibat DM atau prostatektomi radikal melaporkan penurunan subyektif terhadap panjang penis meskipun tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik. Di sisi lain pada pasien dengan dengan penyakit Peyronie dan derajat kurvatur <30°, terdapat peningkatan panjang penis *flaccid* maupun SPL pada 6 dan 12 bulan pasca tindakan. Dalam penelitian lain, implantasi *malleable penile prosthesis* ditunjukkan untuk meningkatkan panjang penis pada kelompok pria dengan *buried penis*.⁶⁴

6.3.3.3.2 *Penile Disassembly*

Tindakan *penile disassembly* terdiri dari pemisahan penis dari komponen anatominya dan memasukkan tulang rawan *autologous* ke ruang antara glans dan ujung korpus kaverosum. Perovic dkk., dalam sebuah penelitian dengan 19 pasien yang menjalani *penile disassembly* dan diikuti dengan terapi alat vakum ereksi, didapatkan peningkatan SPL sebesar 3 cm.⁶⁵ Meski demikian, pada hampir sepertiga pasien, didapatkan kurvatur penis dorsal derajat sedang. Luaran operasi ini kurang didokumentasikan dengan baik pada literatur dan komplikasi yang signifikan seperti nekrosis glans dapat terjadi.

6.3.3.3.3 *Lengthening Corporal Manoeuvres*

Restorasi panjang penis dengan menggunakan teknik *sliding* dan implantasi prosthesis penis secara bersamaan pertama kali dilaporkan pada tahun 2012.⁶⁶ Meskipun teknik ini hanya digunakan pada kasus penyakit Peyronie stadium akhir dengan pemendekan korpus penis derajat berat, 95% pasien merasa puas dengan penambahan panjang penis dengan rata-rata 3,2 cm (2,5-4 cm). Teknik *sliding* yang dimodifikasi (MoST) dan *multiple slit technique* (MuST) adalah modifikasi lebih lanjut dari teknik *sliding*.⁶⁷

6.3.3.3.4 Total Phallic Reconstruction

Sama seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya, TPR bertujuan untuk pembuatan *neophallus* yang dapat menerima rangsangan, memiliki kosmetik yang baik, serta dibentuk dengan neourethra untuk memungkinkan pasien mendapatkan kembali fungsi berkemih dan ejakulasi. Prosedur umumnya diikuti oleh implantasi prosthesis penis untuk memberikan rigiditas yang memungkinkan untuk penetrasi saat berhubungan seksual. Secara umum, RAFFF (*radial artery forearm free flap*) adalah pendekatan rekonstruktif yang paling banyak digunakan untuk TPR. Dalam sebuah studi, Falcone dkk. melaporkan hasil TPR dengan RAFFF pada 10 pasien yang mengalami *penile loss* akibat trauma.⁶⁸ Dalam *follow-up* selama 51 bulan, semua pasien merasa puas dengan ukuran, bentuk, dan sensasi pada *neophallus*. Enam pasien yang menerima implantasi prosthesis penis dan juga dapat melakukan penetrasi. Meski demikian, tiga pasien menjalani operasi revisi (2 karena infeksi dan 1 karena kegagalan mekanik).⁶⁸

Tabel 71. Ringkasan bukti pembedahan untuk *acquired penile shortness*

Ringkasan bukti	Tingkat Bukti
Implantasi prosthesis penis tidak efektif dalam meningkatkan panjang penis.	3
Bukti penggunaan <i>penile disassembly</i> dan teknik <i>sliding</i> terbatas.	3
<i>Total Phallic Reconstruction</i> menghasilkan hasil yang memuaskan meskipun tingginya insiden komplikasi pasca operasi.	3

Tabel 72. Rekomendasi pembedahan untuk *acquired penile shortness*

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Jangan merekomendasikan implantasi prosthesis penis, <i>penile disassembly</i> atau teknik <i>sliding</i> untuk pasien yang mencari pilihan untuk pemanjangan penis.	Kuat
Gunakan <i>Total Phallic Reconstruction</i> untuk mengembalikan anatomi genital pada pasca trauma.	Lemah

6.3.3.4 Penile Girth Enhancement

Hasil meta-analisis terhadap lebih dari 15 ribu pria di dunia, didapatkan rata-rata lingkaran penis yang *flaccid* adalah 9,31 cm (\pm 0,90 cm), dan lingkaran penis yang ereksi adalah 11,66 \pm 1,10 cm.⁶⁹ Tidak seperti pemanjangan penis, tidak ada definisi atau indikasi yang tepat untuk pembesaran lingkaran penis dalam literatur atau pedoman internasional.⁷⁰ Pria semakin meminta prosedur *penile girth enhancement* untuk meningkatkan kepercayaan diri, kepuasan kosmetik pribadi atau untuk memuaskan pasangan mereka.^{71,72} Meski demikian, tingkat bukti penggunaan prosedur *penile girth enhancement* dalam praktik klinis masih rendah.

6.3.3.4.1 Terapi Injeksi

Filler untuk penis dalam bentuk injeksi dapat diklasifikasikan seperti yang terlihat pada tabel 71. Injeksi gel asam hialuronat (HA) adalah salah satu filler injeksi yang paling umum digunakan karena biokompatibilitasnya dan efek samping sementara yang ringan dan jarang terjadi. Studi menunjukkan bahwa injeksi HA dapat meningkatkan ketebalan penis 1,4 hingga 3,78 cm. Kepuasan pasien didapatkan tinggi (78-100%) dan tidak ada efek samping parah yang dilaporkan.⁷³

Poly-L-lactic acid (PLA) adalah filler lain yang sering digunakan untuk penis dan dapat merangsang proliferasi fibroblast serta meningkatkan deposisi kolagen dalam jaringan. Peningkatan ketebalan penis sebesar 1,2 hingga 2,4 cm telah dilaporkan pasca injeksi PLA. Tidak ada komplikasi selain nyeri lokal sementara dan pembengkakan.⁷⁴ Di sisi lain, *polymethylmethacrylate (PMMA)* juga dilaporkan dapat meningkatkan lingkaran penis sebesar 3,5 cm meskipun terdapat edema dan peradangan dalam beberapa hari pasca operasi. Para penulis melaporkan bahwa pembengkakan pasca operasi dan reaksi inflamasi mereda dalam beberapa hari dan tidak terlihat pola migrasi PMMA ke daerah sekitar.⁷⁵

Tabel 73. *Filler* penis yang dapat disuntikkan

Autolog	Jaringan lipid autolog
Biologis	Asam Hialuronat
Sintetis	<i>Poly-L-lactic acid, hydroxyethyl methacrylate, polyalkylamide hydrogel, polymethylmethacrylate, calcium hydroxyapatite, silicon, paraffin</i>

6.3.3.4.1.1 Filler Sintetis (Silikon, Parafin)

Injeksi dengan berbagai zat sintetis seperti parafin, silikon atau petroleum jelly (Vaseline), dapat menyebabkan menghasilkan reaksi inflamasi granulomatosa kronis.⁷⁶ Tindakan tersebut dapat menyebabkan kondisi patologis yang disebut sclerosing lipogranuloma penis maupun parafinoma atau silikonoma berdasarkan zat yang digunakan.⁷⁷ Proses inflamasi dapat berupa edema, infeksi hingga gangren Fournier. Operasi rekonstruksi penis dapat diperlukan ketika silikonoma dan parafinoma memerlukan eksisi.⁷⁸

Hasil laporan kasus di RSUD Abdul Wahab Sjahranie, Samarinda pada 209 pasien dengan parafinoma penis menunjukkan bahwa sebagian besar pasien berusia 25-35 tahun. Pasien menjalani operasi rekonstruksi dua tahap dan didapatkan 19% subjek sudah puas dengan luaran operasi tahap pertama. Beberapa komplikasi diperoleh pada sebagian kecil pasien seperti hematoma, fistula uretrokutan, pemendekkan penis, dan nekrosis penis.⁷⁹

Hasil telaah literatur menunjukkan bahwa tata laksana untuk paraffinoma membutuhkan eksisi radikal dengan *skin grafting*. Dengan uji klinis acak terkontrol sulit untuk dilakukan, penelitian lebih lanjut akan lebih berdasarkan laporan kasus oleh pada dokter bedah. Pasien harus dapat membedakan fakta dan mitos terkait parafinoma dan di edukasi untuk meminimalisir masalah yang terjadi akibat parafinoma.⁸⁰

6.3.3.4.2 Terapi Pembedahan

6.3.3.4.2.1 Injeksi Lemak Autologus

Teknik ini adalah teknik *liposuction* pada bagian abdomen bawah dan kemudian menginjeksikan jaringan lemak ke dalam korpus penis.⁸¹ Teknik *liposuction* dilakukan dengan membuat dua insisi sepanjang 2-3 mm dari sisi medial spina iliaca anterior superior dan sekitar 40–80 mL lemak diambil dari abdomen bagian bawah. Setelah sentrifugasi, jaringan adiposa dipisahkan dari serum dan siap untuk diinjeksi. Hasil studi retrospektif menunjukkan peningkatan rata-rata 2 sampai 3,5 cm lingkar penis pada pasien yang menjalani injeksi lemak autologus. Tidak ada penurunan yang signifikan secara statistik pada skor IIEF maupun efek samping yang serius, seperti abses penis atau kelainan bentuk yang memerlukan operasi ulang. Kepuasan pasca operasi menunjukkan bahwa lebih dari 75% pasien merasa puas. Uji klinis lebih lanjut dengan *follow-up* jangka panjang diperlukan untuk memvalidasi operasi tersebut.⁸²

6.3.3.4.2.2 Prosedur Grafting

Teknik bedah menggunakan *graft* untuk *penile girth enhancement* masih kontroversial dan harus dianggap eksperimental. *Grafting* dapat dilakukan dengan matriks dermal aselular babi, matriks kolagen aselular, vena, dan dermis dengan efikasi yang beragam dan tingkat komplikasi yang tinggi, secara umum.⁸³

6.3.3.4.2.3 Implan Penis Subkutan

Terdapat implan penis silikon yang disebut "Penuma®" (*International Medical Devices* [Beverly Hills, CA, USA]) yang menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk *penile girth enhancement*. Penuma® adalah implan silikon subkutan yang diletakkan pada 3/4 korpus penis dan difiksasi pada glans menggunakan jaring poliester.⁸⁴ Studi telah melaporkan peningkatan rata-rata lingkar penis 2 sampai 5 cm dengan Penuma®. Tingkat komplikasi (biasanya ringan dan sementara, terjadi pada <5%) dan tingkat pengangkatan implan (1%) pada literatur relatif rendah.⁸⁵

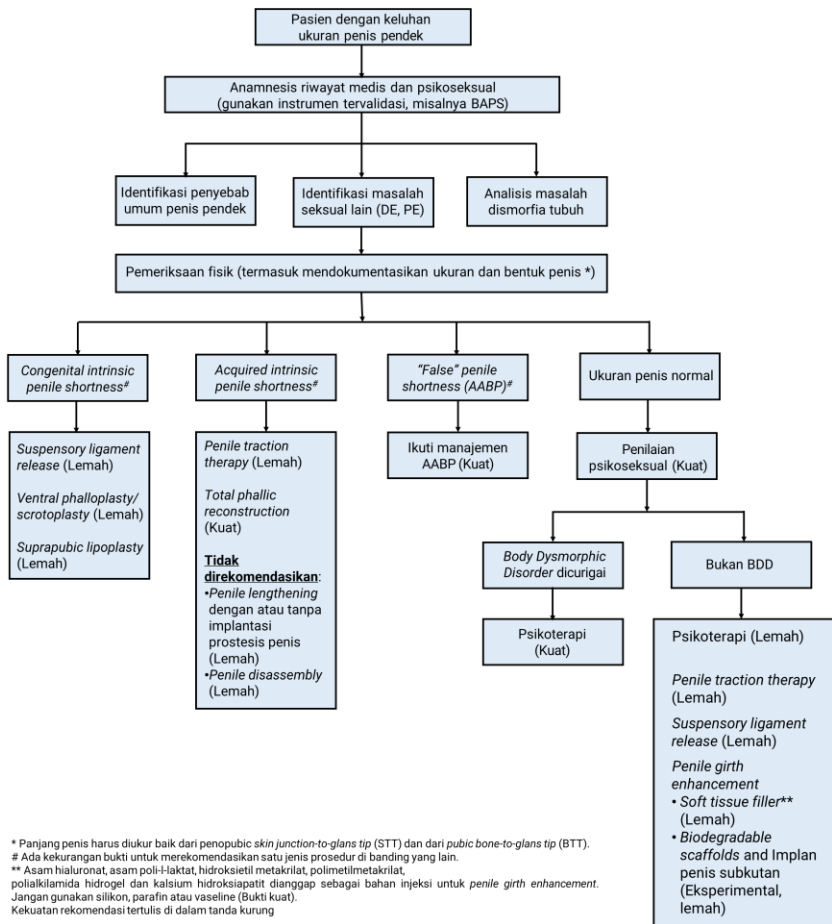
Tabel 74. Ringkasan bukti prosedur *penile girth enhancement*

Ringkasan Bukti	Tingkat Bukti
Terdapat berbagai pembedahan terkait <i>penile girth enhancement</i> yang telah dipertimbangkan, dengan manfaat yang terbatas.	3
Asam hialuronat, PLA, <i>hydroxyethyl methacrylate</i> , <i>polyalkylamide hydrogel</i> , <i>polymethylmethacrylate</i> (PMMA), <i>calcium hydroxyapatite</i> digunakan sebagai bahan injeksi untuk <i>penile girth enhancement</i> .	3
Kepuasan pasien dengan <i>filler</i> (terutama HA, PMMA dan PLA) tinggi (> 78%).	3
Tidak ada komplikasi selain nyeri lokal sementara dan edema yang dilaporkan pada pasien yang menjalani <i>penile girth enhancement</i> .	3
Penggunaan silikon, parafin, dan petroleum jelly (Vaseline) dalam <i>penile girth enhancement</i> dapat menyebabkan berbagai komplikasi mulai dari edema, infeksi hingga gangren Fournier.	3

Data jangka panjang tentang injeksi lemak autologous untuk <i>penile girth enhancement</i> belum cukup tersedia.	4
Tidak tersedia cukup data jangka panjang tentang prosedur <i>grafting</i> .	4
Prosedur <i>grafting</i> dikaitkan dengan tingkat komplikasi yang tinggi dan tingkat kepuasan pasien yang rendah.	3
Data jangka panjang masih terbatas untuk implan penis subkutan	4

Tabel 75. Rekomendasi prosedur *penile girth enhancement*

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Memberikan edukasi dan konseling pasien secara ekstensif mengenai risiko dan manfaat teknik <i>penile girth enhancement</i> .	Kuat
Jangan gunakan silikon, parafin, dan petroleum jelly (Vaseline) untuk <i>penile girth enhancement</i> .	Kuat
Gunakan asam hialuronat, <i>soft tissue filler</i> , dan injeksi lemak autologous untuk <i>penile girth enhancement</i>	Lemah
Jangan gunakan asam hialuronat, <i>soft tissue filler</i> dan injeksi lemak autologous untuk <i>penile girth enhancement</i> pada pria dengan PDD	Lemah
Jangan gunakan <i>grafting</i> untuk <i>penile girth enhancement</i> karena dianggap eksperimental.	Kuat
Jangan gunakan <i>scaffold biodegradable</i> dan implan penis subkutan untuk <i>penile girth enhancement</i> karena dianggap eksperimental	Kuat



Gambar 13. Penatalaksanaan penis pendek

Daftar Pustaka

1. Verit, A., et al. The phallus of the greatest archeological finding of the new millenia: an untold story of Gobekli-tepe dated back 12 milleniums. *Int J Impot Res*, 2021. 33: 504.
2. Gul, M., et al. Depictions of penises in historical paintings reflect changing perceptions of the ideal penis size. *BJU Int*, 2022.

3. Veale, D., et al. A preliminary investigation of a novel method to manipulate penis length to measure female sexual satisfaction: a single-case experimental design. *BJU Int*, 2021. 128: 374.
4. Sanches, B.C., et al. Does underestimated penile size impact erectile function in healthy men? *Int J Impot Res*, 2018. 30: 158.
5. Nugteren, H.M., et al. 18-year experience in the management of men with a complaint of a small penis. *J Sex Marital Ther*, 2010. 36: 109.
6. Vardi, Y., et al. A critical analysis of penile enhancement procedures for patients with normal penile size: surgical techniques, success, and complications. *Eur Urol*, 2008. 54: 1042.
7. Davis, S.N., et al. Male genital image: Measurement and implications for medical conditions and surgical practice. *Sexologies*, 2012. 21: 43.
8. Veale, D., et al. Am I normal? A systematic review and construction of nomograms for flaccid and erect penis length and circumference in up to 15,521 men. *BJU Int*, 2015. 115: 978.
9. Greenstein, A., et al. Penile size in adult men—recommendations for clinical and research measurements. *Int J Impot Res*, 2020. 32: 153.
10. Lee, P.A., et al. Micropenis. I. Criteria, etiologies and classification. *Johns Hopkins Med J*, 1980. 146: 156.
11. Aaronson, I.A. Micropenis: medical and surgical implications. *J Urol*, 1994. 152: 4.
12. Belladelli F, Del Giudice F, Glover F, Mulloy E, Muncey W, Basran S, Fallara G, Pozzi E, Montorsi F, Salonia A, Eisenberg ML. Worldwide Temporal Trends in Penile Length: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Mens Health*. 2023 Feb 15.
13. Wong TF, et al. Reference range for penile length measurements in chinese men, and their relationship with somatometric parameters: A prospective analysis and establishment of a nomogram. *J Urol*. 2020
14. Wallan CS, Sibarani J, Tjahjodjati. Normative data of penile length on children age groups with Tanner classification in Hasan Sadikin Hospital. *Indo J Urol*. 2017;24(2)
15. Musti IGBD, Duarsa GWK, et al. Berat badan lahir lebih dari 4000 gram merupakan faktor risiko kejadian mikropenis pada bayi baru lahir di Denpasar tahun 2019. *Intisari Sains Medis*. 2019;10:604-7
16. Nelson, C.P., et al. The increasing incidence of congenital penile anomalies in the United States. *J Urol*, 2005. 174: 1573.
17. Gaspari, L., et al. High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. *Int J Androl*, 2012. 35: 253.
18. Altintas, E., et al. The dark side of the internet regarding sexual education. *Int J Impot Res*, 2022. 34: 235.
19. Tausch, T.J., et al. Classification System for Individualized Treatment of Adult Buried Penis Syndrome. *Plast Reconstr Surg*, 2016. 138: 703.
20. Keyes, E.L., *Urology: diseases of the urinary organs, diseases of the male genital organs, the venereal diseases*. 1921, New York.
21. Atmoko W, Shalmon G, Situmorang GR, Wahyudi I, Tanurahardja B, Rodjani A. Abnormal dartos fascia in buried penis and hypospadias: Evidence from histopathology. *J Pediatr Urol*. 2018 Dec;14(6):536.e1-536.e7.
22. Cohen, P.R. Adult Acquired Buried Penis: A Hidden Problem in Obese Men. *Cureus*, 2021. 13: e13067.
23. Hampson, L.A., et al. Surgical and Functional Outcomes Following Buried Penis Repair With Limited Panniculectomy and Split-thickness Skin Graft. *Urology*, 2017. 110: 234.
24. Gopian, A.J., et al. Epidemiologic features of male genital malformations and subtypes in Texas. *Am J Med Genet A*, 2014. 164a: 943.

25. Han, J.H., et al. Fate of the micropenis and constitutional small penis: do they grow to normalcy in puberty? *J Pediatr Urol*, 2019. 15: 526.e1.
26. Boas, M., et al. Postnatal penile length and growth rate correlate to serum testosterone levels: a longitudinal study of 1962 normal boys. *Eur J Endocrinol*, 2006. 154: 125.
27. Cimador, M., et al. The inconspicuous penis in children. *Nat Rev Urol*, 2015. 12: 205.
28. Aslan, T.B., et al. Etiological evaluation of patients presenting with isolated micropenis to an academic health care center. *Indian J Pediatr*, 2014. 81: 775.
29. Maruf, M., et al. Variant Presentations of the Exstrophy-Epispadias Complex: A 40-Year Experience. *Urology*, 2019. 125: 184.
30. Meyer, K.F., et al. The exstrophy-epispadias complex: is aesthetic appearance important? *BJU Int*, 2004. 93: 1062.
31. Ebert, A.K., et al. Genital and reproductive function in males after functional reconstruction of the exstrophy-epispadias complex--long-term results. *Urology*, 2008. 72: 566.
32. Vasconcelos, J.S., et al. The natural history of penile length after radical prostatectomy: a long-term prospective study. *Urology*, 2012. 80: 1293.
33. American Psychiatric, A., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 2013, Arlington, VA: Au.
34. Veale, D., et al. Penile Dysmorphic Disorder: Development of a Screening Scale. *Arch Sex Behav*, 2015. 44: 2311.
35. Drüge, M., et al. Prevalence of symptoms of body dysmorphic disorder (BDD) and associated features in Swiss military recruits: a self-report survey. *BMC Psych*, 2021. 21: 294.
36. Salonia, A., et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol*, 2021. 80: 333.
37. Lawrence, K.-A., et al. Sexual satisfaction in long-term heterosexual relationships: The interpersonal exchange model of sexual satisfaction. *Personal Relationships*, 1995. 2: 267.
38. Blecher, G.A., et al. Penile dimensions: What are surgeons measuring? *Int J Impot Res*, 2019. 31: 444.
39. Cakir, O.O., et al. Penile Length Measurement: Methodological Challenges and Recommendations, a Systematic Review. *J Sex Med*, 2021. 18: 433
40. Joumblat, N.R., et al. Guidelines for the Standardization of Genital Photography. *Aesthet Surg J*, 2018. 38: 1124.
41. Phillips, K.A., et al. Suicidal ideation and suicide attempts in body dysmorphic disorder. *J Clin Psychiatry*, 2005. 66: 717.
42. Veale, D., et al. Beliefs about penis size: validation of a scale for men ashamed about their penis size. *J Sex Med*, 2014. 11: 84.
43. Spyropoulos, E., et al. Augmentation Phalloplasty Patient Selection and Satisfaction Inventory: a novel questionnaire to evaluate patients considered for augmentation phalloplasty surgery because of penile dysmorphophobia. *Urology*, 2007. 70: 221.
44. Rosen, R.C., et al. Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ): scale development and psychometric validation. *Urology*, 2004. 64: 777.
45. Althof, S.E., et al. EDITS: development of questionnaires for evaluating satisfaction with treatments for erectile dysfunction. *Urology*, 1999. 53: 793.
46. Junior, A.R., et al. The Role of Magnetic Resonance Imaging in the Management of High-Flow
47. Priapism: An Essential Tool when Everything Else Fails. *J Vasc Interv Radiol*, 2022. 33: 470.

48. Childress, J.F., et al. Common Morality Principles in Biomedical Ethics: Responses to Critics. *Camb Q Healthc Ethics*, 2022. 31: 164.
49. Sharp, G., et al. Nonsurgical Medical Penile Girth Augmentation: A Retrospective Study of Psychological and Psychosexual Outcomes. *Aesthet Surg J*, 2019. 39: 306.
50. Veale, D., et al. Relationship between self-discrepancy and worries about penis size in men with body dysmorphic disorder. *Body Image*, 2016. 17: 48.
51. Veale, D., et al. Phenomenology of men with body dysmorphic disorder concerning penis size compared to men anxious about their penis size and to men without concerns: a cohort study. *Body Image*, 2015. 13: 53.
52. García Gómez, B., et al. Penile length augmentation surgical and non-surgical approaches for aesthetic purposes. *Int J Impot Res*, 2022. 34: 332.
53. Colpi GM, et al. Efficacy of daily penis stretching technique to elongate the 'small penis'. *Int J Impot Res*, 2002. 14 (Suppl. 4): 155.
54. Aghamir, M.K., et al. A vacuum device for penile elongation: fact or fiction? *BJU Int*, 2006. 97: 777.
55. Antonini, G., et al. Postoperative vacuum therapy following AMS™ LGX 700® inflatable penile prosthesis placement: penile dimension outcomes and overall satisfaction. *Int J Impot Res*, 2020. 32: 133.
56. Grumbach, M.M. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90: 3122.
57. Ben-Galim, E., et al. Topically applied testosterone and phallic growth. Its effects in male children with hypopituitarism and microphallus. *Am J Dis Child*, 1980. 134: 296.
58. Bougneres, P., et al. Effects of an early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with a continuous subcutaneous infusion of recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93: 2202.
59. Pariser, J.J., et al. A Simplified Adult Acquired Buried Penis Repair Classification System With an Analysis of Perioperative Complications and Urethral Stricture Disease. *Urology*, 2018. 120: 248.
60. Li, C.Y., et al. Penile suspensory ligament division for penile augmentation: indications and results. *Eur Urol*, 2006. 49: 729.
61. Chen, Y.B., et al. A new plastic surgical technique for adult congenital webbed penis. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2012. 13: 757.
62. Ghanem, H., et al. Infrapubic Liposuction for Penile Length Augmentation in Patients with Infrapubic Adiposities. *Aesthetic Plast Surg*, 2017. 41: 441.
63. Lumen, N., et al. Phalloplasty: a valuable treatment for males with penile insufficiency. *Urology*, 2008. 71: 272.
64. Deveci, S., et al. Penile length alterations following penile prosthesis surgery. *Eur Urol*, 2007. 51: 1128.
65. Perovic, S.V., et al. Penile lengthening. *BJU Int*, 2000. 86: 1028.
66. Egydio, P.H., et al. Penile lengthening and widening without grafting according to a modified 'sliding' technique. *BJU Int*, 2015. 116: 965.
67. Egydio, P.H., et al. The Multiple-Slit Technique (MUST) for Penile Length and Girth Restoration. *J Sex Med*, 2018. 15: 261.
68. Falcone, M., et al. Total Phallic Reconstruction Using the Radial Artery Based Forearm Free Flap After Traumatic Penile Amputation. *J Sex Med*, 2016. 13: 1119.
69. Veale, D., et al. Am I normal? A systematic review and construction of nomograms for flaccid and erect penis length and circumference in up to 15,521 men. *BJU Int*, 2015. 115: 978.1510.
70. Egydio, P.H. An Innovative Strategy for Non-Grafting Penile Enlargement: A Novel Paradigm for Tunica Expansion Procedures. *J Sex Med*, 2020. 17: 2093.

71. Zaccaro, C., et al. History and future perspectives of male aesthetic genital surgery. *Int J Impot Res*, 2022. 34: 327.
72. Colombo, F., et al. Penile enlargement. *Curr Opin Urol*, 2008. 18: 583.
73. Kwak, T.I., et al. The effects of penile girth enhancement using injectable hyaluronic acid gel, a filler. *J Sex Med*, 2011. 8: 3407.
74. Yang, D.Y., et al. A Comparison of the Efficacy and Safety Between Hyaluronic Acid and Poly(lactic Acid) Filler Injection in Penile Augmentation: A Multicenter, Patient/Evaluator-Blinded, Randomized Trial. *J Sex Med*, 2019. 16: 577.
75. Casavantes, L., et al. Penile Girth Enhancement With Polymethylmethacrylate-Based Soft Tissue Fillers. *J Sex Med*, 2016. 13: 1414.
76. Dellis, A.E., et al. Paraffinoma, siliconoma and Co: Disastrous consequences of failed penile augmentation-A single-centre successful surgical management of a challenging entity. *Andrologia*, 2018. 50: e13109.
77. Karakan, T., et al. Injection of Vaseline under Penis Skin for the Purpose of Penis Augmentation. *Case Rep Urol*, 2012. 2012: 510612.
78. Dellis, A.E., et al. Minimal surgical management of penile paraffinoma after subcutaneous penile paraffin injection. *Arab J Urol*, 2017. 15: 387.
79. Soebhali B. Penile Paraffinoma Reconstruction in Two Stages: A Serial Case Report. *SIU*. 2015
80. Soebhali B, Felicio J, Oliveira P, Martins FE. Sclerosing lipogranuloma of the penis: a narrative review of complications and treatment. *Transl Androl Urol*. 2021 Jun;10(6):2705-2714.
81. Kang, D.H., et al. Efficacy and safety of penile girth enhancement by autologous fat injection for patients with thin penises. *Aesthetic Plast Surg*, 2012. 36: 813.
82. Panfilov, D.E. Augmentative phalloplasty. *Aesthetic Plast Surg*, 2006. 30: 183.
83. Alei, G., et al. Original technique for penile girth augmentation through porcine dermal acellular grafts: results in a 69-patient series. *J Sex Med*, 2012. 9: 1945.
84. Elist, J.J., et al. A Single-Surgeon Retrospective and Preliminary Evaluation of the Safety and Effectiveness of the Penuma Silicone Sleeve Implant for Elective Cosmetic Correction of the Flaccid Penis. *J Sex Med*, 2018. 15: 1216.
85. Siegal, A.R., et al. Outcomes of a Single Center's Initial Experience With the Penuma® Penile Implant. *Urology*, 2022.

BAB VII

PRIAPISMUS

**Bambang S. Noegroho, Ricky Adriansjah, Didit Pramudhito,
Doddy W. Hami Seno**

Priapismus adalah ereksi persisten tanpa adanya rangsangan seksual selama lebih dari 4 jam. Priapismus dapat dibagi menjadi iskemik, non-iskemik, dan *stuttering priapism*.

7.1 Priapismus Iskemik (*Low Flow* atau *Veno Oklusif*)

7.1.1 Epidemiologi, Etiologi, Patofisiologi dan Diagnosis

Priapismus iskemik ditandai dengan ereksi yang rigid dan disertai nyeri. Berkurang atau tidak adanya aliran arteri intrakavernosa merupakan karakteristik priapismus iskemik, meskipun ada kompensasi pada bagian proksimal yang menunjukkan adanya aliran arteri dengan kecepatan tinggi ke arah distal.^{1,2} Priapismus iskemik adalah subtype priapismus yang paling sering terjadi (>95% dari semua kasus priapismus).^{1,3} Pada priapismus iskemik, terjadi perubahan metabolik berupa hipoksia, hiperkapnia, glukopenia, dan asidosis pada korpus kavernosum yang bergantung pada durasi priapismus.^{4,5}

Sama seperti sindrom kompartemen, priapismus iskemik yang berlangsung lebih dari 4 jam menyebabkan gangguan sirkulasi darah pada korpus kavernosum. Tindakan medis darurat diperlukan untuk mencegah komplikasi seperti nekrosis otot polos, fibrosis, dan DE permanen.^{5,6} Durasi priapismus iskemik merupakan prediktor paling signifikan untuk perkembangan DE.

Pemeriksaan histologi otot polos korpus kavernosa menunjukkan bahwa pada 12 jam pertama, terdapat edema interstisial, yang dapat berlanjut menjadi destruksi endotelium sinusoidal, paparan ke membran basal, dan adhesi trombosit setelah 24 jam. Pada 48 jam, terbentuk trombus di ruang sinusoidal dan terjadi nekrosis otot polos dengan transformasi sel seperti fibroblas tampak jelas. Hal ini menunjukkan bahwa dalam 48 jam, sudah terjadi nekrosis otot polos dan perubahan iskemik yang bersifat *irreversibel*. Oleh sebab itu, intervensi 48-72 jam setelah onset dapat membantu mengurangi ereksi dan nyeri, tetapi tidak mencegah DE jangka panjang.⁷

Penyebab dan patofisiologi yang spesifik pada priapismus iskemik belum dapat ditentukan secara pasti, meskipun terdapat beberapa faktor etiologi yang

umum meliputi anemia sel sabit, kelainan hematologi, sindrom neoplastik, dan beberapa agen farmakologis (misalnya, terapi PGE1 intrakavernosa). Priapismus iskemik dapat terjadi (0,4-35%) setelah ICI dengan agen vasoaktif. Risiko lebih tinggi terjadi pasca penggunaan injeksi dengan kombinasi berbasis papaverin. Sebaliknya, risiko priapismus setelah injeksi prostaglandin E1 kurang dari 1%.^{8,9}

Antipsikotik generasi kedua (33,8%), obat lain (11,3%), dan antagonis alfa-adrenergik (8,8%) menyumbang persentase terbesar dari kasus priapismus akibat agen farmakologis. Sebuah studi dari *FDA Adverse Reporting System Public Dashboard* menunjukkan bahwa priapismus yang diinduksi PDE5I hanya menyumbang 2,9% dari priapismus yang disebabkan oleh penggunaan obat. Namun, sebagian besar kasus priapismus yang dilaporkan ini juga memiliki faktor risiko lain sehingga tidak jelas apakah PDE5I sebagai faktor tunggal penyebab priapismus iskemik atau tidak (kebanyakan pria yang mengalami priapismus setelah pengobatan PDE5I memiliki faktor risiko tambahan untuk priapismus iskemik).^{10,11}

Dalam hal hemoglobinopati, anemia sel sabit, adalah penyebab paling umum priapismus pada anak-anak hingga mencapai 63% kasus. Di sisi lain, anemia sel sabit berperan dalam 23% kasus priapismus pada pria dewasa. Kemungkinan penderita anemia sel sabit untuk mengalami priapismus iskemik selama hidupnya adalah 29-42%.^{10,11}

Tabel 76. Faktor etiologi perkembangan priapismus

Idiopatik
-
Masalah hematologi, vaskular, dan gangguan lainnya
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia Sel Sabit • Thalassemia • Leukemia • Mieloma multipel • Hemoglobin varian Olmsted • Emboli lemak pada saat <i>hyperalimertation</i> • Hemodialisis • Defisiensi G6PD • Mutasi faktor V Leiden

-
- Vaskulitis pembuluh darah (misalnya purpura Henoch-Schönlein ; Penyakit Behçet; sindrom antibodi anti-fosfolipid)

Infeksi

- Sengatan kalajengking
- Gigitan laba-laba
- Rabies
- Malaria

Gangguan metabolisme

- Amiloidosis
- Penyakit Fabry
- Gout

Kelainan neurogenik

- Sifilis
- Cedera tulang belakang
- Sindrom kauda equina
- Neuropati otonom
- Herniasi lumbal
- Stenosis tulang belakang
- Gangguan serebrovaskular
- Tumor otak
- Anestesi spinal

Neoplasma

- Prostat
- Uretra
- Testis
- Kandung kemih
- Rektal
- Paru-paru
- Ginjal

Obat-obatan

- Agen ereksi vasoaktif (yaitu, papaverin, phentolamine, prostaglandin E1/alprostadil, kombinasi dari terapi intracavernous)
 - Antagonis α -adrenergic receptor (yaitu, prazosin, terazosin, doxazosin dan tamsulosin)
-

-
- Anti-ansietas (hidroksizin)
 - Antikoagulan (heparin dan warfarin)
 - Antidepresan dan antipsikotik (yaitu, trazodone, bupropion, fluoxetine, sertraline, litium, clozapin, risperidone, olanzapin, klorpromazin, tiorizadin, fenotiazin, dan metilfenidat)
 - Antihipertensi (misal, hidralazin, guanethidine, dan propranolol)
 - Hormon (misal gonadotropin-releasing hormone dan testosteron)
 - Obat-obatan rekreasi (mis., alkohol, ganja, kokain)
-

Mekanisme priapismus terkait anemia sel sabit mungkin melibatkan gangguan pada beberapa jalur *signaling* di penis yang menyebabkan relaksasi otot polos korpus kavernosum yang dimediasi oleh NOS dan ROCK serta peningkatan stres oksidatif yang terkait *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase-mediated signalling*. Peningkatan adenosine dan opiorphin sebagai respons terhadap hipoksia mengurangi ekspresi dan aktivitas gen PDE5 serta mengganggu bioavailabilitas NO di penis. Stres oksidatif/nitrosatif yang berlebihan dan penurunan aktivitas dari jalur kontraksi RhoA/Rho-kinase dapat meningkatkan risiko priapismus.^{12,13}

Berbeda dengan pendapat sebelumnya, menjaga kadar testosteron dalam rentang normal tidak menyebabkan priapismus dan justru dapat mempertahankan homeostasis penis serta mempertahankan fungsi ereksi normal. Di sisi lain, defisiensi testosteron dianggap sebagai faktor risiko yang masih kontroversial: kondisi ini sering didapatkan pada pasien dengan anemia sel sabit, tetapi literatur terbaru menunjukkan bahwa hal defisiensi testosteron bukan faktor risiko priapismus.¹²

Priapismus akibat infiltrasi metastatik atau regional oleh tumor jarang terjadi. Bila terjadi, proses infiltrasi lebih sering berasal dari kandung kemih dan prostat yang merupakan lokasi primer kanker. Dalam penelitian retrospektif terhadap 412 pria dengan priapismus iskemik, 3,5% mengalami priapismus akibat keganasan. Tujuh kasus diantaranya terjadi akibat invasi lokal keganasan sedangkan yang lainnya adalah akibat keganasan hematologi.¹³ Keganasan hematologi yang dapat menyebabkan priapismus antara lain leukemia.¹⁴

Terapi konvensional dengan pengobatan farmakologis tidak mungkin efektif pada kasus ini. Penderita harus menjalani MRI penis dan ditawarkan perawatan suportif dan intervensi medis untuk kanker primer mereka. Dalam

kasus tertentu dengan pengobatan paliatif gagal mengendalikan nyeri penis, penektomi paliatif dapat dipertimbangkan.¹³ Tujuan terapi paliatif pada kasus priapismus akibat keganasan umumnya untuk memperbaiki kualitas hidup dan mengurangi nyeri.¹⁵

Priapismus akibat trombosis segmental idiopatik dari *korpus kavernosum* adalah kondisi yang jarang terjadi. Hal ini sering diklasifikasikan sebagai sub tipe priapismus yang terbatas pada satu krura tanpa iskemia melainkan terdapat trombus dalam korpus kavernosum. Etiologinya tidak diketahui, tetapi bersepeda, trauma, penggunaan narkoba, hubungan seksual, penyakit hematologis dan penggunaan alpha-blocker telah dikaitkan dengan trombosis segmental parsial. Adanya *congenital web* dalam *korpus kavernosum* juga merupakan faktor risiko.¹⁶

Tabel 77. Ringkasan bukti epidemiologi, etiologi dan patofisiologi priapismus iskemik

Ringkasan bukti	Tingkat Bukti
Priapismus iskemik adalah jenis priapismus yang paling umum, terhitung lebih dari 95% dari semua kasus.	1b
Priapismus iskemik disebabkan oleh etiologi idiopatik pada sebagian besar pasien, sedangkan anemia sel sabit adalah penyebab paling umum pada anak.	1b
Priapismus iskemik terjadi relatif sering (sekitar 5%) setelah injeksi intrakavernosa dengan agen kombinasi berbasis papaverin, namun jarang (<1%) terjadi pasca monoterapi dengan prostaglandin E1.	2a
Priapismus jarang terjadi pada pria yang menggunakan PDE5i, dengan hanya kasus sporadis yang dilaporkan.	4

7.1.2 Pendekatan Diagnosis

7.1.2.1 Anamnesis

Mengetahui riwayat penyakit pasien secara komprehensif sangat penting dalam penegakkan diagnosis priapismus dan pemberian terapi. Riwayat medis harus secara khusus menanyakan tentang anemia sel sabit atau kelainan hematologis lainnya¹ dan riwayat trauma panggul, genital, atau perineum. Riwayat seksual harus mencakup durasi ereksi, derajat nyeri, terapi

sebelumnya, riwayat priapismus dan fungsi ereksi sebelum episode priapismus terakhir. Anamnesis dapat membantu menentukan subtype priapismus yang mendasari. Priapismus iskemik secara klasik dikaitkan dengan ereksi yang rigid dan disertai nyeri yang progresif. Di sisi lain, priapismus non-iskemik seringkali tidak menimbulkan nyeri dan rigiditas penis sering berfluktuasi.¹⁷

Tabel 78. Poin penting anamnesis pasien priapismus

Durasi ereksi
Keberadaan dan keparahan nyeri
Episode dan terapi untuk episode priapismus sebelumnya
Fungsi ereksi saat ini, terutama penggunaan terapi atau suplemen nutrisi lain
Obat-obatan dan penggunaan narkoba
Anemia sel sabit, hemoglobinopati, keadaan hiperkoagulasi, vaskulitis pembuluh darah
Trauma pada panggul, perineum atau penis

7.1.2.2 Pemeriksaan Fisik

Pada priapismus iskemik, korpus kaverosum sepenuhnya rigid, tetapi glans penis lunak. Pasien dapat mengeluh nyeri hebat. Pemeriksaan panggul dapat mengungkapkan keganasan organ panggul atau genitourinaria yang mendasari.¹

7.1.2.3 Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium harus meliputi pemeriksaan darah perifer lengkap, hitung jenis leukosit, trombosit dan profil koagulasi (hemostasis) untuk menilai anemia dan mendeteksi kelainan hematologis.¹² Pemeriksaan terhadap obat psikoaktif dan toksikologi urine mungkin juga dilakukan. Priapismus telah dikaitkan dengan beberapa obat dan zat, termasuk obat-obatan yang disalahgunakan, obat psikoaktif, dan kelas obat lainnya, baik pada level terapeutik maupun overdosis. Meskipun zat-zat ini berperan dalam risiko priapismus, perlu dicatat bahwa pemeriksaan terhadap zat terduga mungkin memiliki tingkat kesalahan negatif yang tinggi, terutama dengan penggunaan zat sintetik dan modifikasi dari obat terlarang tersebut.¹⁸

Aspirasi darah dari korpus kaverosum biasanya menunjukkan darah iskemik. Analisis gas darah (AGD) sangat penting untuk membedakan antara

priapismus iskemik dan non-iskemik terutama jika diagnosis tidak dapat dibuat hanya berdasarkan riwayat medis. Darah dari korpus kavernosum pada pasien dengan priapismus iskemik akut mengalami hipoksia (merah gelap), sedangkan darah *korpus* pada pasien priapismus non-iskemik memiliki oksigenasi normal (merah cerah). Gas darah pada priapismus iskemik akut biasanya memiliki PO₂ kurang dari 30 mm Hg, PCO₂ lebih dari 60 mm Hg, dan pH kurang dari 7,25. Sebaliknya, gas darah kaverosa pada pria dengan priapismus non-iskemik mirip dengan gas darah arteri, sedangkan kadar gas darah kaverosa penis saat *flaccid* kira-kira sama dengan kadar darah vena campuran.¹⁸

7.1.2.4 Pencitraan Penis

Colour Doppler Ultrasound (CDUS) pada penis dan perineum direkomendasikan setelah diagnosis klinis dan dapat sebagai alternatif atau tambahan untuk analisis gas darah dalam membedakan iskemik dari priapismus non-iskemik. *Color Doppler USG* dapat mengidentifikasi adanya fistula dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 73%.¹⁹

Pemeriksaan ultrasonografi penis pada priapismus iskemik sebaiknya dilakukan sebelum aspirasi darah *korpus* kaverosa pada untuk mencegah aliran darah yang menyerupai gambaran priapismus non-iskemik akibat reperfusi setelah intervensi untuk priapismus iskemik. Pada priapismus iskemik, CDUS menunjukkan tidak adanya aliran darah di arteri kaverosum. Kembalinya aliran arteri kaverosus menunjukkan keberhasilan *detumescence*. Setelah aspirasi, terjadi hiperemia reaktif dengan peningkatan aliran arteri pada sisi proksimal yang dapat menyesatkan dan menyebabkan diagnosis priapismus non-iskemik.²⁰

MRI penis dapat digunakan dalam evaluasi priapismus dan dapat membantu menilai viabilitas otot polos dan fibrosis pada korpus kaverosum. Dalam kasus priapismus refrakter atau *presentasi tertunda* >48 jam, viabilitas otot polos dapat dinilai secara tidak langsung. Dalam studi prospektif terhadap 38 pasien dengan priapismus iskemik, sensitivitas MRI dalam memprediksi otot polos *non-viable* adalah 100% bila dihubungkan dengan hasil biopsi *korpus* kaverosum. Dalam penelitian ini, semua pasien dengan otot polos yang *viable* pada MRI dapat mempertahankan fungsi ereksi pada *follow-up* sedangkan kelompok dengan otot polos *non-viable* ditawarkan untuk implantasi prostesis penis segera.²¹

Tabel 79. Temuan penting terkait jenis priapismus

	Priapismus iskemik	Priapismus non-iskemik
Korpus kavernosum sepenuhnya rigid	Tipikal	Jarang
Nyeri penis	Tipikal	Jarang
Analisis gas darah penis yang tidak normal	Tipikal	Jarang
Kelainan hematologis	Kadang-kadang	Jarang
Riwayat ICI	Kadang-kadang	Kadang-kadang
Trauma perineum	Jarang	Tipikal

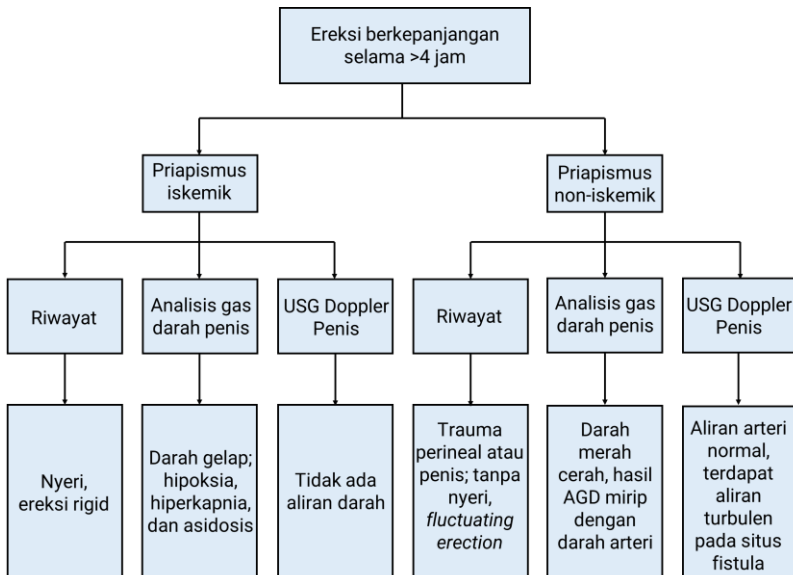
Tabel 80. Hasil analisa gas darah

Sumber	pO₂ (mmHg)	pCO₂ (mmHg)	pH
Darah arteri normal (<i>room air</i>) (Hasil yang sama didapatkan pada priapismus arteri)	> 90	< 40	7.40
Darah vena campuran normal (<i>room air</i>)	40	50	7.35
Priapismus iskemik (aspirasi pertama)	< 30	> 60	<7.25

Tabel 81. Rekomendasi penegakkan diagnosis priapismus

Rekomendasi	Derajat rekomendasi
Lakukan anamnesis komprehensif untuk membuat diagnosis dan menentukan jenis priapismus.	Kuat
Lakukan pemeriksaan fisik pada genitalia, perineum dan abdomen.	Kuat
Untuk pemeriksaan laboratorium, lakukan pemeriksaan darah perifer lengkap, hitung jenis leukosit, jumlah trombosit, dan profil koagulasi. Pemeriksaan laboratorium lanjutan bergantung dari temuan klinis. Pada anak, lakukan evaluasi menyeluruh terhadap segala kemungkinan penyebab.	Kuat

Lakukan skrining hemoglobinopati pada pasien dengan priapismus iskemik dengan risiko tinggi terhadap <i>anemia sel sabit</i> atau thalassemia.	Kuat
Analisis hasil gas darah dari darah yang diaspirasi dari penis untuk membedakan priapismus iskemik dan non-iskemik	Kuat
Lakukan CDUS pada penis dan perineum sebelum aspirasi untuk membedakan priapismus iskemik dan non-iskemik	Kuat
Lakukan MRI pada penis dengan priapismus iskemik memanjang atau refrakter, sebagai pemeriksaan tambahan untuk memprediksi viabilitas otot polos	Lemah
Lakukan arteriografi pudenda bila direncanakan emboli sebagai tata laksana priapismus non-iskemik	Kuat



Gambar 14. Diagnosis banding priapismus

7.1.3 Terapi dan Tindakan

7.1.3.1 Tata Laksana Medis

7.1.3.1.1 Tata laksana Lini Pertama

Terapi medis lini pertama priapismus iskemik dengan durasi lebih dari 4 jam sangat dianjurkan sebelum tata laksana bedah. Sebaliknya, pengobatan lini pertama yang dimulai lebih dari 48 jam, memiliki efikasi yang rendah dalam hal mempertahankan ereksi jangka panjang. Hal ini kemungkinan merupakan akibat dari hipoksia otot polos yang ireversibel dan kerusakan yang mulai terjadi sekitar 48 jam setelah onset iskemia. Model priapismus in-vitro telah menunjukkan bahwa kemungkinan perbaikan jaringan ereksi sangat rendah karena terdapat disfungsi sel otot polos yang ireversibel. Hasil *follow-up* selama 66 bulan terhadap 50 pasien dengan priapismus iskemik yang berhasil diterapi menunjukkan bahwa pasien dengan priapismus yang berlangsung lebih dari 48 jam memiliki risiko DE yang signifikan.¹

Beberapa terapi lini pertama telah diusulkan termasuk olahraga, ejakulasi, kompres es, mandi air dingin, dan enema air dingin, belum terbukti dengan pasti, dan bahkan pada beberapa kasus dapat memperburuk kondisi pada pasien anemia sel sabit. Pada pasien anemia sel sabit dengan priapismus, disarankan agar tim urologi bekerja sama dengan tim hematologi untuk mengoptimalkan manajemen pasien. Priapismus parsial biasanya sembuh secara spontan dengan pengobatan analgesik sedangkan intervensi bedah jarang diperlukan.²²

7.1.3.1.2 Anestesi/analgesia penis

Aspirasi darah dan injeksi intrakavernosa agen simpatomimetik dapat dilakukan tanpa anestesi apapun. Namun, anestesi mungkin diperlukan bila ada nyeri penis yang hebat. Meskipun ada kemungkinan anestesi tidak meringankan nyeri iskemik, anestesi pada kulit dapat memfasilitasi terapi selanjutnya. Pilihan anestesi meliputi: *dorsal nerve block*; *circumferential penile block*; *subcutaneous local penile shaft block*; sedasi per oral (untuk pasien anak).¹⁸

7.1.3.1.3 Aspirasi ± irigasi dengan larutan saline

Intervensi pertama untuk episode priapismus yang berlangsung lebih dari 4 jam terdiri dari aspirasi darah *korpus* kavernosa untuk mengalirkan darah yang stagnan dari *korpus* kavernosa sehingga dapat meredakan kondisi seperti

sindrom kompartemen di dalam *korpus* kavernosa. Aspirasi darah dapat dilakukan dengan akses intrakorporeal baik melalui glans penis atau melalui akses jarum perkutan ke sisi lateral bagian proksimal korpus penis menggunakan angio-kateter 16 atau 18 G atau *wing needle*. Jarum harus menembus kulit, jaringan subkutan dan tunica albuginea untuk mengalirkan darah dari korpus kavernosa. Beberapa dokter menganjurkan penggunaan dua angio-kateter atau *wing needle* pada saat yang sama untuk mempercepat drainase, serta mengaspirasi dan mengirigasi secara bersamaan dengan larutan saline. Aspirasi harus dilanjutkan sampai darah yang diaspirasi berwarna merah cerah.²²

Beberapa laporan kasus telah menunjukkan efikasi aspirasi + irigasi saja, meskipun dalam banyak kasus, sering dikombinasikan dengan injeksi agen simpatomimetik intracavernosal. Dalam sebuah uji klinis acak terkontrol pada 70 pasien dengan priapismus iskemik akibat ICI yang berlangsung lebih dari 6 jam, pasien diberikan tata laksana berupa aspirasi dan ditambah irigasi saline pada suhu yang berbeda. Para penulis melaporkan tingkat keberhasilan 85% dengan hasil optimal dicapai dengan menggunakan irigasi saline 10°C pasca aspirasi. Pendekatan ini dapat mengatasi 30% kasus priapismus. Meski demikian, tidak ada data yang cukup untuk menentukan apakah aspirasi yang diikuti dengan irigasi intrakorporeal saline lebih efektif daripada aspirasi saja.²³

7.1.3.1.4 Aspirasi ± irigasi dengan larutan saline 0,9% dikombinasikan dengan ICI agen farmakologi

Kombinasi ini saat ini dianggap sebagai standar terapi untuk pengobatan priapismus iskemik. Agen farmakologis termasuk obat simpatomimetik atau agonis alfa-adrenergik. Agen simpatomimetik intracavernosa meliputi fenilefrin, etilefrin, efedrin, epinefrin, norepinefrin, dan metaraminol dengan tingkat resolusi hingga 80%. Penggunaan injeksi adrenalin intracavernous saja juga telah dilaporkan secara sporadis. Tinjauan literatur dari AUA melaporkan bahwa penggunaan agen simpatomimetik yang dikombinasikan dengan aspirasi atau irigasi intracavernosal sebelumnya memiliki tingkat resolusi 77% dibandingkan dengan 58% pada mereka yang mendapatkan injeksi simpatomimetik saja.²²

Obat simpatomimetik meliputi epinefrin, norepinefrin, *phenylephrine*, efedrin, dan metaraminol. Tidak ada perbandingan efikasi secara langsung terhadap jenis obat-obatan tersebut. Studi menunjukkan tingkat resolusi terjadi

pada 81% kasus yang diobati dengan epinefrin, 70% dengan metaraminol, 43% dengan norepinefrin, dan 65% dengan phenylephrine. Efikasi terapeutik obat simpatomimetik untuk priapismus bergantung pada derajat vasokonstriksi yang dimediasi oleh reseptor alfa pada korpus kavernosum.¹⁸

Phenylephrine

Agonis adrenergik bekerja pada reseptor alfa-1-adrenergik pasca-sinaptik untuk merangsang otot polos korpus kavernosum dan vasokonstriksi arteriolar, dengan penurunan aliran arteriolar ke korpus dan kontraksi otot polos. Selain itu, golongan obat ini juga meningkatkan aliran vena melalui aktivitas reseptor alfa-2-adrenergik.²⁴

Phenylephrine diencerkan dalam normal saline hingga mencapai konsentrasi 100-500 mcg/mL. Biasanya, 200 mcg diberikan setiap tiga sampai lima menit langsung ke korpus kavernosum. Dosis maksimum adalah 1 mg dalam 1 jam. Konsentrasi atau volume yang lebih rendah berlaku untuk anak-anak dan pasien dengan penyakit kardiovaskular berat.²⁴

Dosis Phenylephrine yang lebih tinggi telah digunakan dalam sebuah studi retrospektif kecil tanpa efek samping, tetapi penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mendukung efikasi dosis yang lebih tinggi. Phenylephrine memiliki potensi efek samping kardiovaskular dan dianjurkan agar tekanan darah dan denyut nadi dipantau setiap lima belas menit selama pemberian injeksi dan 1 jam setelah injeksi. Potensi efek samping lain terkait pengobatan dari *phenylephrine* intrakavernosa (dan agen simpatomimetik lainnya) termasuk nyeri kepala, pusing, hipertensi, refleks bradikardia, takikardia dan palpitasi dan perdarahan subaraknoid sporadis. Pemantauan sangat penting pada pria yang lebih tua dengan penyakit kardiovaskular. Setelah selesai, lokasi injeksi dikompresi dan korpus kavernosum dipijat untuk memudahkan distribusi obat.^{24,25}

Mengingat bahwa agen simpatomimetik intrakavernosa dapat menyebabkan hipertensi, maka obat-obatan ini dikontraindikasikan pada pasien dengan hipertensi maligna atau hipertensi yang tidak terkontrol. Demikian pula, ada data yang menunjukkan bahwa agen simpatomimetik menyebabkan hipertensi krisis bila diberikan dengan inhibitor oksidase monoamine, maka obat ini tidak boleh digunakan bersama-sama.²⁶

Etilephrine

Etilephrine adalah agonis adrenergik yang merangsang reseptor α dan β adrenergik secara langsung. Sebagian besar literatur menghubungkan penggunaan etilephrine dengan pengobatan priapismus akibat penyakit sel sabit. Namun, sejumlah studi kasus retrospektif juga melaporkan manfaatnya dalam mengatasi priapismus sekunder iatrogenik. Sebagai agen simpatomimetik kedua yang paling banyak digunakan, etilephrine dapat diinjeksikan ke intrakavernosa dengan konsentrasi 2,5 mg dalam 1-2 mL larutan saline.²⁷

Methylene Blue

Methylene blue adalah penghambat guanilat siklase yang berpotensi menghambat relaksasi otot polos kaverosum. Prosedur pengobatan dilakukan dengan menginjeksikan *methylene blue* sebanyak 50-100 mg ke dalam intrakavernosa dan kemudian dibiarkan selama lima menit. Setelah itu, dilakukan aspirasi dan kompresi penis selama lima menit. Beberapa studi retrospektif menunjukkan efikasi *methylene blue* dalam mengatasi priapismus. Efek samping yang dapat terjadi akibat pengobatan ini termasuk sensasi terbakar dan perubahan warna biru pada penis yang bersifat sementara.²⁸

Adrenalin

Adrenalin merupakan agonis pada reseptor α -adrenergik dan β -adrenergik. Adrenalin intrakavernosa (2 mL larutan adrenalin 1/100.000 diberikan lima kali selama periode 20 menit) dapat digunakan pada pasien dengan priapismus iskemik akibat ICI dengan agen vasoaktif. Meskipun literatur terbatas, adrenalin dapat mengatasi priapismus setidaknya untuk jangka pendek. Hasil dari laporan kasus menunjukkan tingkat keberhasilan lebih dari 50% setelah satu kali injeksi, dengan tingkat keberhasilan keseluruhan mencapai 95% dengan penggunaan injeksi berulang. Keuntungan lain dari adrenalin adalah tidak adanya perbedaan signifikan dalam parameter hemodinamik dan kemudahan aplikasinya.²⁹

β -2-agonis

Terbutalin oral adalah agonis β -2 dengan efek minor pada β -1 dan beberapa aktivitas α -agonis. Dosis 5 mg disarankan untuk mengobati ereksi

berkepanjangan (lebih dari 2,5 jam) pasca ICI dengan agen vasoaktif, meskipun mekanisme kerjanya belum sepenuhnya dipahami. Penggunaan utama terbutalin adalah mencegah episode berulang ereksi berkepanjangan. Terbutalin perlu diberikan secara hati-hati pada pasien dengan penyakit arteri koroner, peningkatan volume cairan intravaskular, edema, dan hipokalemia. Dalam sebuah studi prospektif multi-senter, agonis β -2 lainnya, salbutamol, diketahui dapat menginduksi *detumescence* pada 34% kasus ereksi berkepanjangan (lebih dari 3 jam) akibat ICI. Namun, bukti yang lebih kuat diperlukan untuk merekomendasikan salbutamol oral untuk pengobatan priapismus iskemik.³⁰

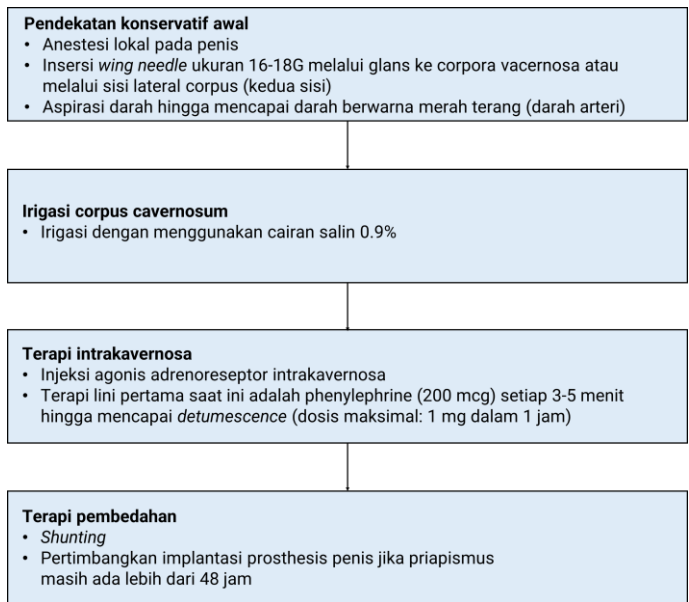
Agen Anti-trombotik

Studi oleh Ramstein dkk. menunjukkan korelasi penggunaan terapi antitrombotik (baik injeksi subkutan heparin dosis tunggal maupun aspirin 325 mg) dengan penurunan insiden priapismus berulang setelah prosedur aspirasi, serta peningkatan keberhasilan T-shunt pada pasien yang sebelumnya mengalami kegagalan aspirasi. Meski demikian, perlu diperhatikan bahwa temuan ini didasarkan pada data dari 18 pasien saja. Selain itu, variasi dalam dosis dan jenis terapi antitrombotik serta kurangnya pengukuran yang tepat terhadap waktu episode priapismus menjadi keterbatasan dalam penelitian ini. Oleh karena itu, untuk mengambil kesimpulan yang lebih akurat, diperlukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar mengenai efektivitas agen antitrombotik sebagai pilihan terapi utama atau tambahan dalam penanganan priapismus iskemik.^{31,32}

Tabel 82. Terapi farmakologi priapismus iskemik

Obat	Dosis/Petunjuk Penggunaan
Phenylephrine	<ul style="list-style-type: none"> • Injeksi intrakavernosa dengan dosis 200 μg setiap 3-5 menit. • Dosis maksimum adalah 1 mg dalam 1 jam. • Dosis yang lebih rendah direkomendasikan pada anak-anak dan pasien dengan penyakit kardiovaskular berat.
Etilephrine	<ul style="list-style-type: none"> • Injeksi intrakavernosa dengan dosis 2,5 mg dalam 1-2 mL normal saline.

<i>Methylene blue</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Injeksi intrakavernosa dengan dosis 50-100 mg, dibiarkan selama 5 menit. Kemudian diaspirasi dan penis ditekan selama 5 menit.
Adrenaline	<ul style="list-style-type: none"> • Injeksi intrakavernosa 2 mL larutan adrenalin 1/100.000 dapat dilakukan sampai lima kali selama periode 20 menit
Terbutalin	<ul style="list-style-type: none"> • Sediaan oral 5 mg untuk priapismus yang berlangsung lebih dari 2,5 jam dan/atau pasca ICI dengan agen vasoaktif



(*) Dosis phenylephrine harus dikurangi pada pasien anak. Dapat menyebabkan hipertensi dan harus digunakan secara hati-hati pada pria dengan penyakit kardiovaskular. Monitoring frekuensi nadi dan tekanan darah dianjurkan pada semua pasien saat dan 1 jam injeksi. Pemberian dikontraindikasikan pada pria dengan Riwayat penyakit serebrovaskular dan hipertensi yang signifikan.

Gambar 15. Manajemen priapismus iskemik

Penatalaksanaan priapismus terkait penyakit sel sabit

Pendekatan umum untuk priapismus terkait anemia sel sabit sama seperti priapismus iskemik lainnya dengan melibatkan ahli hematologi terutama untuk intervensi terapeutik lainnya.³³ Beberapa tindakan khusus untuk priapismus terkait anemia sel sabit meliputi hidrasi intravena, analgesia narkotik pada saat untuk aspirasi dan irigasi, serta pasien dapat menerima oksigen dan alkalinisasi dengan bikarbonat.¹

Persentase hemoglobin S harus diukur pada semua pasien anemia sel sabit dengan priapismus akut. Transfusi tukar juga dapat dilakukan dengan tujuan meningkatkan oksigenasi jaringan. Meski demikian, bukti yang ada kurang kuat untuk memastikan efektivitas transfusi tukar dalam membantu mengatasi priapismus. Rerata durasi untuk *detumescence* adalah sebelas hari dengan transfusi tukar, sedangkan dengan pengobatan konvensional membutuhkan delapan hari. Selain itu, terdapat ada sembilan kasus sindrom ASPEN (*association of sickle cell disease, priapism, exchange transfusion and neurological events*) sebagai akibat dari transfusi darah.³⁴ Dengan pertimbangan ini, penggunaan rutin transfusi tukar tidak direkomendasikan sebagai tata laksana utama priapismus pada kelompok ini kecuali ada risiko gejala terkait anemia sel sabit. Pada pasien yang gagal merespon terhadap penatalaksanaan medis, transfusi mungkin diperlukan agar anestesi umum dapat diberikan dengan aman sebelum operasi definitif.³⁵

7.1.3.2 Pembedahan

Operasi shunt penis dan implantasi prosthesis penis merupakan tata laksana lini kedua untuk priapismus iskemik refrakter atau tertunda, dan hanya dipertimbangkan jika manajemen konservatif lainnya gagal. Tidak ada bukti yang jelas mengenai batas waktu yang dipertimbangkan sebelum beralih ke operasi, meskipun jangka waktu selama minimal 1 jam pasca terapi lini pertama dan tidak terjadi *detumescence* maka dapat dipertimbangkan untuk beralih ke intervensi bedah. Beberapa gambaran klinis mengindikasikan kegagalan terapi lini pertama termasuk rigiditas penis yang berkelanjutan, asidosis kaverosum, anoksia, glukopenia berat, tidak adanya aliran arteri yang dilihat melalui CDUS pada penis, dan peningkatan tekanan intracorporal.²²

7.1.3.2.1 Operasi *Shunt* Penis

Operasi *shunt* penis bertujuan untuk menghasilkan aliran keluar darah iskemik dari korpus kavernosum ke dalam jaringan korpus spongiosum, sehingga dapat mengembalikan sirkulasi darah yang normal. Prosedur *shunt* membentuk lubang di tunika albuginea, baik dengan glans, korpus spongiosum, atau vena untuk drainase darah.¹ Jenis prosedur *shunt* dipilih sesuai dengan preferensi dan kemampuan ahli bedah terhadap prosedur tersebut.

Prosedur *distal shunt* umumnya dicoba sebelum mempertimbangkan *proximal shunt*. *Gadolinium-enhanced penile MRI*²¹ dan biopsi otot polos korpus kavernosum juga dapat digunakan untuk melihat nekrosis otot polos (yang, jika ada, akan menunjukkan bahwa prosedur *shunting* cenderung gagal) dan dapat membantu dalam pengambilan keputusan dan konseling pasien, terutama untuk kasus priapismus refrakter atau presentasi tertunda (>48 jam) sehingga dapat dipertimbangkan implantasi prosthesis penis segera.³⁶

Keberhasilan pembedahan dinilai dengan pengamatan langsung terhadap rigiditas penis atau evaluasi berulang, misal, dengan AGD arteri kaverosa. Penggunaan CDUS pada penis mungkin tidak memberikan informasi yang tepat karena periode reperfusi pasca dekompresi setelah kondisi iskemik.

Tingkat perbaikan fungsi ereksi pada pria yang menjalani operasi *shunt* pasca priapismus yang berkepanjangan rendah dan berkorelasi dengan durasi priapismus, status ereksi pra-operasi, serta usia pasien.³⁷ Jika priapismus iskemik berhasil ditata laksana dalam 24 jam setelah onset, maka 78-100% pasien mendapatkan kembali fungsi ereksi fungsionalnya (dengan atau tanpa penggunaan PDE5i). Sebaliknya, penelitian lain menunjukkan bahwa priapismus selama lebih dari 36-48 jam menyebabkan perubahan struktural dan fungsional pada otot polos korpus dengan hasil yang lebih buruk (DE > 90%). Secara umum, prosedur *shunt* yang dilakukan setelah periode 36-48 jam hanya dapat berfungsi untuk mengurangi nyeri tanpa efek pada fungsi ereksi. Oleh sebab itu, implantasi prosthesis penis dapat dipertimbangkan.³⁸

Hingga saat ini terdapat empat kategori prosedur *shunt* telah dilaporkan. Data yang tersedia masih terbatas untuk memberikan rekomendasi dalam satu prosedur terbaik. Meski demikian, *distal shunt* secara umum lebih tidak invasif dan dikaitkan dengan tingkat DE yang lebih rendah pasca operasi sehingga direkomendasikan sebagai pilihan pertama intervensi bedah.³⁸

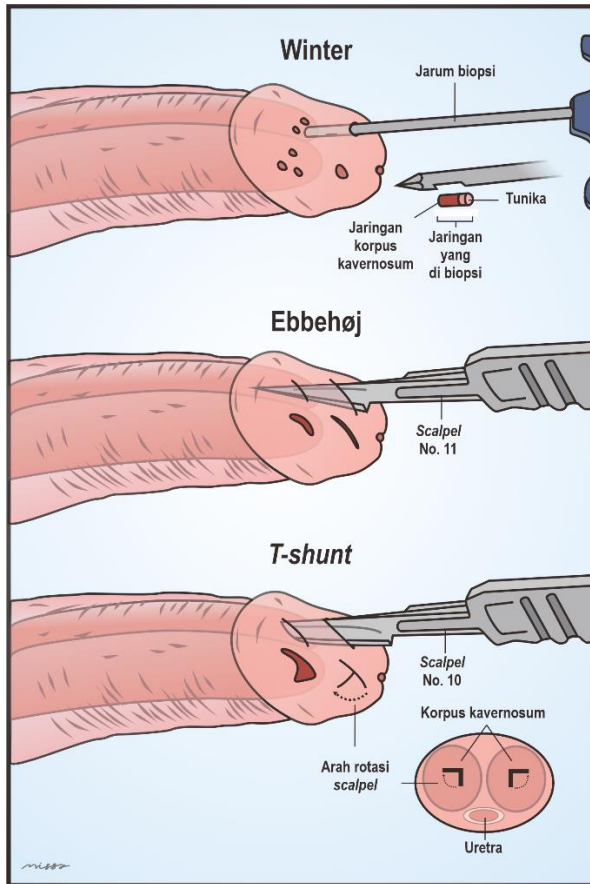
Percutaneous Distal (Corpora-glanular) Shunt

Prosedur Winter menggunakan jarum biopsi Trucut untuk membentuk fistula antara glans penis dan korpus kavernosum. Namun, *Winter shunt* memiliki tingkat keberhasilan yang rendah. Hal ini disebabkan oleh diameter jarum Trucut yang hanya 1,6 mm (14-18 g), sehingga tidak mampu mengimbangi peningkatan aliran darah akibat hiperemia pasca-iskemik. Oleh sebab itu, drainase menjadi tidak efektif, tekanan intrakavernosa meningkat, dan *shunt* cenderung menutup secara prematur.³⁹

Teknik Ebbehøj dilakukan dengan menginsisi tunika antara glans dan setiap ujung korpus kavernosum menggunakan *scalpel* nomor 11.⁴⁰

T-shunt dilakukan dengan membuat insisi bilateral melalui glans pada sisi lateral meatus uretra hingga memasuki ujung korpus kavernosum menggunakan *scalpel* ukuran 10. *Scalpel* kemudian diputar 90° ke sisi lateral dari meatus uretra membentuk seperti huruf "T". Jika tidak berhasil, prosedur diulangi di sisi yang berlawanan. *T-shunt* dapat diikuti dengan prosedur *tunneling* menggunakan dilator Hegar ukuran 8/10 yang dimasukkan melalui glans dan ke dalam korpus kavernosum, dengan atau tanpa panduan USG, terutama untuk menghindari cedera uretra.³⁸

Bekas insisi pada glans kemudian dijahit setelah penis mencapai *detumescence*. *Tunneling* dengan *metal sound* 7 mm atau dilator Hegar 7/8 diperlukan pada pasien dengan durasi priapismus >48 jam. *Tunneling* berpotensi menggabungkan fitur *distal shunt* dan proksimal dengan drainase proksimal korpus kavernosum.³⁸

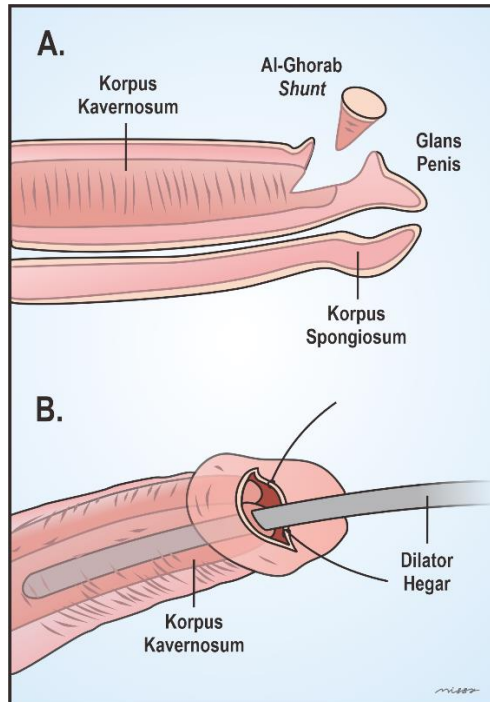


Gambar 16. Distal (corpora-glanular) shunt perkutan

Open Distal (corpora-glanular) Shunts

Prosedur Al-Ghorab terdiri dari eksisi bilateral terbuka berbentuk kerucut pada bagian distal tunika albuginea melalui glans penis dan kemudian dijahit tutup dengan benang *absorbable*. Prosedur Al-ghorab sendiri dilaporkan oleh Afriansyah dkk sebagai prosedur yang memadai untuk pasien yang gagal pasca terapi konservatif atau Prosedur Winter. Penggunaan dilator Hegar memfasilitasi drainase bekuan darah yang memadai pada kasus IP yang

berkepanjangan. Priapismus berhasil diredakan, dan tidak ada laporan Priapismus Iskemik yang berulang(46).



Gambar 17. A) Diagram skematik dari shunt corporoglandular Al-Ghorab; B) Modifikasi Al-Ghorab dengan dilatasi korpus kavernosum menggunakan Dilator Hegar⁴¹

Teknik Burnett (*Snake manoeuvre*) adalah modifikasi dari prosedur Al-Ghorab. Teknik ini dilakukan dengan menginsersikan dilator Hegar 7/8 pada ujung distal korpus kavernosum pasca Al-Ghorab. Setelah dilator dilepaskan korpus kavernosum, dilakukan kompresi manual penis dari arah proksimal ke distal. Setelah penis mencapai *detumescence*, glans penis dijahit seperti pada prosedur Al-Ghorab.^{1,41} Komplikasi terkait Teknik Burnett mencakup infeksi, nekrosis kulit penis dan fistula uretrokutan atau kavernositis. Risiko cedera

uretra lebih kecil dengan pendekatan perineum ke bulbus korpus spongiosum. *Proximal shunt* bersifat lebih invasif dan tingkat DE lebih tinggi.

Tabel 83. Perbandingan setiap prosedur *distal shunt* pada priapismus iskemik

Studi	N: (shunt/ shunt + tunelling)	Durasi priapismus (shunt/shunt + tunelling)	Jenis operasi	Tingkat <i>detumescence</i> (shunt/shunt + tunelling)	Tingkat ED pasca operasi (shunt/shunt + tunelling)
Ercole dkk.	7 (7/0)	2,6 hari / Tidak Tersedia	Al- Ghorab	100% / Tidak Tersedia	57% / Tidak Tersedia
Macaluso dkk.	12 (12/0)	58 jam / Tidak Tersedia	Winter	100% / Tidak Tersedia	17% / Tidak Tersedia
Nixon dkk.	14 (14/0)	42 jam / Tidak Tersedia	Winter	14% / Tidak Tersedia	90% / Tidak Tersedia
Lund dkk.	18 (18/0)	20 jam hingga 8 bulan / Tidak Tersedia	Ebbehoj	61% / Tidak Tersedia	39% / Tidak Tersedia
Brant dkk.	13 (6/7)	50 jam / 80 jam	T- shunt/T- shunt + <i>tunelling</i>	46% / 92%	16% / 57%
Segal dkk.	10 (0/10)	Tidak Tersedia / 60 jam	Al- Ghorab + <i>tunelling</i>	Tidak Tersedia / 80%	Tidak Tersedia / 40%
Zacharakis dkk.	45 (0/45)	Tidak Tersedia / 96 jam	T-shunt + <i>tunelling</i>	Tidak Tersedia / 64%	Tidak Tersedia / 93%
Ortaç dkk.	19 (6/13)	48 jam / 70 jam	T- shunt/T- shunt + <i>tunelling</i>	31% / 94%	83% / 85%
Ringkasan	138 (63/75)	52 jam / 76 jam	-	60% / 82%	50% / 68%

Open proximal (corpora-spongiosal) shunts

Teknik Quackles menggunakan pendekatan trans-skrotal atau perineal; teknik *proximal shunt* terbuka menciptakan hubungan antara korpus kavernosum dan korpus spongiosum. Komplikasi yang paling sering muncul meliputi fistula uretrokaverosum, striktur uretra, atau kaverositis. Risiko cedera uretra lebih rendah pada pendekatan perineal ke bulbus korpus spongiosum. *Proximal shunt* merupakan tindakan yang lebih invasif dengan tingkat DE lebih tinggi.³⁸

Dekompresi Peno-skrotal

Teknik dekompresi peno-skrotal dilakukan dengan membuat insisi pada korpus kaverosum proksimal dan dikombinasikan dengan *tunneling* proksimal dan distal menggunakan *suction tip*. Dalam studi kohort 25 pasien, 12 diantaranya sebelumnya telah menjalani operasi shunt corpora-glanular. Rekurensi diamati pada dua dari 25 pasien yang menjalani dekompresi peno-skrotal unilateral. Selain itu, didapatkan 40% mengalami DE. Walaupun teknik ini menjanjikan, penggunaan dekompresi peno-skrotal dalam kasus priapismus refrakter dapat menunda implantasi prosthesis penis yang dapat meningkatkan risiko terhadap pemendekan penis dan infeksi.⁴³

Agen Anti-trombotik

Insisi melalui tunika albuginea pada prosedur *shunting* mengekspos kolagen ke faktor koagulasi dalam darah penis yang dapat mengaktifkan kaskade pembekuan darah. Pemberian anti-koagulan perioperatif dianjurkan untuk memfasilitasi perbaikan kondisi priapismus. Tingkat rekurensi priapismus berkurang hingga 84% pada kelompok yang mendapat anti-trombotik (325 mg asam asetilsalisilat sebelum operasi, 5000 IU heparin intraoperatif, pasca operasi selama 5 hari (81 mg asam asetilsalisilat dan 75 mg clopidogrel)) dibandingkan dengan kelompok yang tidak menerima anti-trombotik setelah kegagalan aspirasi.⁴²

Anastomosis / Shunt Vena

Prosedur Grayhack memobilisasi vena safena di bawah persimpangan vena femoralis dan dilanjutkan dengan anastomosis vena ke corpus cavernosum (*end-to-side*). *Vein shunt* berpotensi menyebabkan pembentukan trombus safenofemoral dan emboli paru.⁴⁴

Implantasi Protesis Penis Segera

Priapismus iskemik akut yang refrakter, tidak berespon terhadap terapi, atau dengan episode yang berlangsung lebih dari 48 jam biasanya mengakibatkan DE yang dapat disertai dengan kelainan bentuk penis yang signifikan dalam jangka panjang. Dalam kasus ini, implantasi protesis penis segera disarankan.⁴²

Implantasi protesis penis segera dengan *malleable implant* dianjurkan untuk menghindari kesulitan dan komplikasi pada operasi protesis penis yang tertunda. Komplikasi yang dapat terjadi pada implantasi protesis penis segera termasuk erosi distal, infeksi, dan hanya sebagian kecil kasus memerlukan operasi revisi. Meski demikian, implantasi prosthesis penis segera memberikan kesempatan untuk mempertahankan panjang dan diameter lingkaran penis serta mencegah kurvatur penis karena fibrosis. Prosthesis dapat ditukar dengan *inflatable penile prosthesis* di kemudian hari, yang memungkinkan peningkatan ukuran silinder implan.⁴⁵ Saat ini, tidak ada indikasi yang jelas untuk implantasi prosthesis penis segera pada pria dengan priapismus iskemik akut, meskipun hal ini dapat dipertimbangkan pada pria dengan priapismus yang tertunda atau refrakter.^{46,47}

Indikasi relatif meliputi:

- Iskemia terjadi selama lebih dari 48 jam.
- Kegagalan aspirasi dan injeksi intrakavernosa simpatomimetik pada priapismus tertunda (> 48 jam).
- MRI atau biopsi korpus kavernosum yang mengindikasikan nekrosis otot polos korpus kavernosum
- Kegagalan prosedur *shunting* (meskipun implantasi prosthesis penis dapat dipertimbangkan terlebih dahulu operasi shunt dalam kasus priapismus tertunda [>48 jam])
- Priapismus refrakter pada pasien yang telah menjalani prosedur *shunting*.

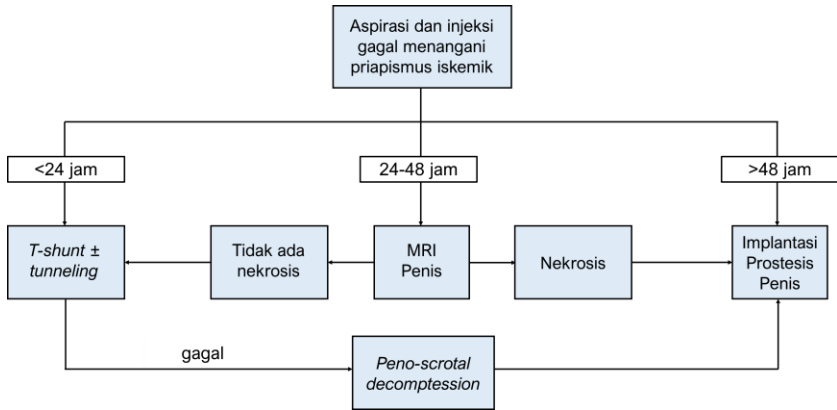
Waktu optimal untuk implantasi adalah dalam tiga minggu pertama sejak episode priapismus. Jika operasi *shunt* telah dilakukan, implantasi protesis penis dapat ditunda lebih jauh untuk memungkinkan perbaikan edema, penyembuhan luka, dan mengurangi risiko infeksi. Alat vakum ereksi untuk menghindari fibrosis dan pemendekan penis dapat digunakan selama periode tersebut hingga dilakukan implantasi prosthesis penis.⁴⁶

Keputusan tentang jenis implan yang akan dimasukkan bergantung pada preferensi pasien, pengalaman dokter, serta ketersediaan dan biaya peralatan. Pada pasien yang termotivasi dengan baik dan dikonseling sebelum prosedur, implantasi *inflatable penile prosthesis* segera dapat dilakukan, meskipun dalam banyak kasus implan *semi-rigid prosthesis* lebih cocok karena lebih mudah, mengurangi waktu operasi serta risiko infeksi prostesis. Masalah lebih lanjut dengan implantasi *inflatable penile prosthesis* segera adalah bahwa pasien harus segera mulai *cycling* untuk menghindari pembentukan dan kontraktur yang dapat menyebabkan kurvatur serta pemendekkan penis.

Pembedahan untuk Gejala Sisa Pasca Priapismus Iskemik

Perubahan struktural yang dapat terjadi setelah priapismus iskemik termasuk nekrosis dan fibrosis jaringan kaverosus sehingga dapat menyebabkan *megalophallus*, pemendekan penis, disfungsi ereksi, hingga kehilangan penis pada sebagian kasus. Sayangnya, kondisi ini masih dapat terjadi meskipun pengobatan lini pertama atau lini kedua tampaknya berhasil dalam mencapai *detumescence* penis.³⁸

Implantasi prostesis penis kadang-kadang diindikasikan pada pasien anemia sel sabit dengan DE derajat berat sebab pilihan terapi lain (seperti PDE5I dan ICI) dihindari karena dapat memicu kejadian priapismus lebih lanjut. Pada fibrosis yang parah, prostesis penis dengan diameter silinder lebih kecil umumnya lebih terpilih karena lebih mudah diinsersikan dan membutuhkan lebih sedikit dilatasi. Modifikasi dan penyesuaian tambahan dalam teknik pembedahan mungkin diperlukan pada kasus fibrosis berat yang menyebabkan kerusakan, kelainan bentuk, dan bahkan hilangnya jaringan penis.⁴⁸



Gambar 18. Algoritma manajemen pembedahan priapismus

Tabel 84. Ringkasan bukti penatalaksanaan priapismus iskemik

Ringkasan Bukti	Tingkat Bukti
Intervensi segera wajib dilakukan untuk priapismus iskemik.	2b
Tujuan pengobatan adalah untuk mencapai <i>detumescence</i> penis tanpa rasa nyeri serta mencegah fibrosis kronis dari korpus kavernosum.	3
Kemungkinan untuk mempertahankan fungsi ereksi berhubungan langsung dengan durasi priapismus iskemik, usia, dan status ereksi pra operasi.	2b
<i>Phenylephrine</i> adalah obat yang direkomendasikan karena profil keamanannya yang baik terhadap sistem kardiovaskular dibandingkan dengan obat lain. <i>Phenylephrine</i> biasanya di dilusi larutan salin dengan konsentrasi 100-500 µg/mL dan diberikan dalam dosis 200 µg setiap tiga sampai lima menit ke dalam korpus kavernosum, dengan dosis maksimal 1 mg dalam satu jam. Pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi harus diberikan dosis yang lebih rendah. Pemantauan pasien dianjurkan.	2b

<i>Gadolinium-enhanced MRI</i> bermanfaat untuk mendiagnosis nekrosis otot polos pada kasus priapismus tertunda atau refrakter.	3
Prosedur <i>shunt</i> efektif untuk mengatasi priapismus dan meredakan nyeri. Tidak ada rekomendasi yang diberikan mengenai keunggulan satu jenis <i>shunt</i> tertentu dibandingkan jenis lainnya. <i>Distal shunt</i> lebih tidak invasif dan berhubungan dengan tingkat DE yang lebih rendah.	2b
Antikoagulan profilaksis peri dan pasca operasi (asam asetilsalisilat 325 mg sebelum operasi, heparin 5.000 IU intraoperatif, serta asam asetilsalisilat 81 mg dan clopidogrel 75 mg lima hari pasca operasi) dapat mencegah rekurensi priapismus.	3
Disfungsi ereksi hampir tidak dapat dihindari dalam kasus priapismus iskemik yang berlangsung lama atau memanjang. Implantasi prosthesis penis segera berhubungan dengan tingkat infeksi dan komplikasi yang lebih rendah dibandingkan dengan implantasi yang dilakukan terlambat.	2b

Tabel 85. Rekomendasi penatalaksanaan priapismus iskemik

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Lakukan penatalaksanaan priapismus iskemik sesegera mungkin (dalam 4 hingga 6 jam) dengan pendekatan bertahap.	Kuat
Dekompresi korpus kavernosum dengan aspirasi penis dan irigasi dilakukan hingga mendapatkan darah merah segar.	Kuat
Pada priapismus sekunder akibat ICI dengan agen vasoaktif, gantikan darah penis yang diaspirasi dengan injeksi obat simpatomimetik intrakavernosa sebagai langkah pertama.	Kuat
Pada priapismus yang menetap meskipun sudah dilakukan aspirasi, lanjutkan ke langkah berikutnya, yaitu	Kuat

injeksi obat simpatomimetik intrakavernosa.	
Dalam kasus yang menetap meskipun sudah dilakukan aspirasi dan injeksi obat simpatomimetik intrakavernosa, ulangi langkah-langkah tersebut sebelum mempertimbangkan intervensi bedah.	Kuat
Tata laksana priapismus iskemik yang terkait dengan anemia sel sabit sama seperti priapismus iskemik idiopatik. Berikan terapi suportif lainnya (hidrasi intravena, pemberian oksigen dengan alkalisasi bikarbonat, transfusi tukar darah), tetapi jangan menunda penatalaksanaan awal pada penis.	Kuat
Lanjutkan ke intervensi bedah hanya jika aspirasi darah dan injeksi obat simpatomimetik intrakavernosa gagal.	Kuat
Lakukan prosedur bedah <i>distal shunt</i> terlebih dahulu dan dikombinasikan dengan <i>tunneling</i> jika diperlukan.	Lemah
Prosedur <i>proximal shunt</i> dapat dilakukan dalam kasus kegagalan <i>distal shunt</i> (<48 jam) atau pada pasien yang tidak ingin melanjutkan implantasi prosthesis penis segera.	Lemah
Antikoagulan peri dan pasca operasi dapat menurunkan rekurensi priapismus.	Lemah
Prosthesis penis mungkin lebih terpilih dibandingkan dengan <i>proksimal shunting</i> , terutama pada kasus priapismus dengan presentasi tertunda (> 48 jam) atau refrakter.	Lemah
Implantasi prosthesis dapat dipertimbangkan pada priapismus presentasi yang tertunda (>48 jam) atau refrakter terhadap terapi injeksi dan <i>distal shunt</i> .	Lemah
Jika <i>shunt</i> telah dilakukan, maka implantasi prosthesis penis harus ditunda untuk meminimalkan risiko infeksi dan erosi implan.	Kuat
Keputusan mengenai jenis implan yang akan digunakan bergantung pada kesesuaian dengan kasus pasien, pengalaman dokter, ketersediaan peralatan, serta biaya. Jika dilakukan pemasangan <i>malleable penile prosthesis</i> maka nantinya dapat digantikan dengan <i>inflatable</i>	Kuat

<i>prosthesis penis.</i>	
Pasien perlu diberi konseling sepenuhnya mengenai risiko dan manfaat implantasi prostesis penis dalam kasus priapismus refrakter atau dengan presentasi terlambat	Lemah

7.2 Priapismus dalam Situasi Khusus

7.2.1 *Stuttering Priapism* (Berulang atau Intermiten).

7.2.1.1 Epidemiologi/Etiologi/Patofisiologi

Studi epidemiologi mengenai *stuttering priapism* masih terbatas. Namun, episode priapismus berulang sering terjadi pada pria dengan anemia sel sabit (42-64%) sedangkan pada remaja dan pria muda insiden priapismus adalah 35% dengan 72% di antaranya memiliki riwayat *stuttering priapism*.⁴⁹

Etiologi *stuttering priapism* mirip dengan priapismus iskemik. Walaupun anemia sel sabit adalah penyebab paling umum, gangguan neurologis dan penyebab idiopatik juga telah dilaporkan sebagai penyebab *stuttering priapism*. Pria yang memiliki priapismus iskemik akut, terutama yang telah berlangsung lama (lebih dari 4 jam) berisiko mengalami *stuttering priapism*.⁴⁹

Beberapa penelitian telah mengusulkan mekanisme untuk *stuttering priapism* termasuk peradangan, adhesi seluler, metabolisme nitrit oksida (NO), reaktivitas vaskular, dan koagulasi. Secara khusus, defisiensi NO endotel menyebabkan *down-regulation* dalam *cyclic guanosin monophosphate (cGMP)-dependent protein kinase* dan PDE5, menghasilkan disregulasi tonus otot polos korpus kavernosum. Selain itu, penurunan NO juga dapat menurunkan RhoA (*Ras homolog gene family*) dan Rho-kinase, yang merupakan faktor penting untuk *detumescence penis*, dan mengganggu *signaling* adenosin. Gangguan dalam pengaturan cGMP serta penurunan vasokonstriksi dan tonus otot polos korpus kavernosum, menyebabkan peningkatan dan respon yang tidak proporsional terhadap rangsangan.⁴⁹

Adenosin, seperti NO, adalah vasodilator kuat dan pengatur *tumescence penis*. Adenosin meningkat dalam kondisi stres, hipoksia dan iskemia, menunjukkan peran penting dalam patogenesis keadaan priapismus. Meskipun masih kontroversial, androgen juga telah diamati memiliki hubungan dengan priapismus. Androgen berperan penting dalam proses ereksi baik secara sentral maupun perifer. Androgen dalam mengatur ekspresi *NO synthase* dan PDE5 dalam berbagai bagian yang berperan dalam ereksi. Oleh

karena itu, salah satu pilihan untuk pengobatan *stuttering priapism* adalah dengan mengurangi kadar testosteron serum ke tingkat hipogonad.⁵⁰

Tabel 86. Ringkasan bukti epidemiologi, etiologi dan patofisiologi *stuttering priapism*

Ringkasan bukti	Tingkat Bukti
<i>Stuttering priapism</i> mirip dengan priapismus iskemik. Jika tidak ditangani, dapat menyebabkan fibrosis penis yang signifikan. Penyebab paling umum <i>stuttering priapism</i> adalah anemia sel sabit.	3

7.2.1.2 Klasifikasi

Stuttering priapism, atau disebut juga priapismus intermiten atau berulang, adalah kondisi berbeda yang ditandai dengan episode ereksi berkepanjangan yang berulang dan disertai nyeri. Kondisi ini mirip dengan episode berulang priapismus iskemik dengan durasi ereksi lebih pendek. Frekuensi dan/atau durasi *stuttering priapism* bervariasi, dengan satu episode tertentu terkadang dapat berkembang menjadi priapismus iskemik yang berkepanjangan.⁵² Faktor pembeda priapismus iskemik berulang dengan kondisi mirip priapismus berulang adalah bukti iskemia penis yang terkonfirmasi. Dengan definisi ini, pasien dengan anemia sel sabit dan episode priapismus iskemik sebelumnya yang mengalami episode ereksi yang berkepanjangan, berulang, dan disertai nyeri akan dianggap memiliki priapismus iskemik berulang, sedangkan pasien dengan ereksi nokturnal yang persisten dan disertai nyeri, namun belum menunjukkan tanda-tanda iskemik maka sebenarnya harus didiagnosis sebagai dua kondisi yang berbeda.¹⁸

7.2.1.3 Pendekatan Diagnosis

7.2.1.3.1 Anamnesis

Anamnesis yang komprehensif harus dilakukan mengikuti prinsip yang sama seperti poin utama anamnesis pasien priapismus. Terdapat riwayat episode ereksi berkepanjangan yang berulang. Episode-episode ini dapat terjadi dari beberapa insiden harian, hingga insiden yang setiap beberapa bulan, terus menerus atau diikuti oleh periode bebas priapismus, dengan durasi yang tidak diketahui; dapat berbulan-bulan hingga bertahun-tahun. Timbulnya

episode ini biasanya terjadi saat tidur dan *detumescence* tidak terjadi saat bangun tidur. Episode ini dapat menyebabkan nyeri dan seringkali menjadi alasan pasien pertama kali mencari evaluasi dan pengobatan medis. Priapismus dapat menyebabkan gangguan psikologis yang signifikan dengan pasien mengalami rasa sedih, malu, takut, dan kelelahan.⁴²

7.2.1.3.2 Pemeriksaan Fisik

Ereksi disertai nyeri dengan penis yang *rigid* seperti pada priapismus iskemik, namun durasi kejadian biasanya lebih singkat. Di antara ereksi penis biasanya normal, tetapi dalam beberapa kasus dapat ditemukan tanda-tanda fibrosis. Jarang, penis bisa membesar, suatu kondisi yang dikenal sebagai megalophallus.⁴²

7.2.1.3.3 Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium mengikuti prinsip yang sama seperti pada dua jenis priapismus lainnya. Dianjurkan untuk mengidentifikasi kemungkinan penyebab dan harus diarahkan berdasarkan riwayat dan temuan klinis dan laboratorium.⁴²

7.2.1.3.4 Pencitraan

Tidak ada temuan spesifik pada pencitraan untuk *stuttering priapism*. *Color duplex ultrasound* pada penis dan perineum serta MRI direkomendasikan dan dapat membedakan priapismus iskemik dan non-iskemik.⁴²

7.2.1.4 Penatalaksanaan Penyakit

Tujuan utama dalam penatalaksanaan pasien dengan *stuttering priapism* adalah pencegahan episode lebih lanjut dan mengurangi kemungkinan terjadinya priapismus iskemik berkepanjangan yang refrakter terhadap pilihan terapi konvensional. Dalam kebanyakan kasus, *stuttering priapism* dapat dikelola dengan terapi farmakologis, yang tujuannya adalah untuk mengurangi frekuensi dan tingkat keparahan episode priapismus. Penatalaksanaan setiap episode akut mirip dengan priapismus iskemik; aspirasi/irigasi dalam kombinasi dengan injeksi intrakavernosa agonis α -adrenergik. Sayangnya, efikasi dan keamanan berbagai modalitas terapi yang disarankan dalam literatur medis kurang dilaporkan.⁵²

7.2.1.4.1 Agonis α -adrenergik

Terdapat efek profilaksis dalam penggunaan agonis α -adrenergik oral harian. Efek samping meliputi takikardia dan palpitasi. *Pseudoephedrine* banyak digunakan sebagai dekongestan oral dapat menjadi pilihan terapi lini pertama untuk *stuttering priapism*. Namun, efeknya pada otot polos korpus kavernosum tidak sepenuhnya dipahami. *Etilephrine* juga dapat digunakan untuk mencegah *stuttering priapism* yang disebabkan oleh anemia sel sabit dengan dosis 5-10 mg setiap hari, dengan tingkat efikasi hingga 72%.⁵³

7.2.1.4.2 Manipulasi Hormon Testosteron

Tujuan dari manipulasi hormon adalah untuk menurunkan kadar testosteron yang bersirkulasi untuk menekan efek androgen pada ereksi. Hal ini dapat dicapai dengan agonis atau antagonis GnRH, antiandrogen atau estrogen. Potensi efek samping mungkin termasuk *hot flushes*, ginekomastia, DE, kehilangan libido, dan kelelahan. Semua pendekatan memiliki profil efikasi yang serupa, sementara potensi toksisitas kardiovaskular dari estrogen membatasi penggunaan klinisnya. Beberapa pendekatan endokrin alternatif lainnya adalah dengan menggunakan 5- α -reduktase inhibitor dan ketokonazol (anti-fungal yang mengurangi produksi androgen adrenal dan testis).⁵⁴

Durasi pengobatan hormonal untuk mencegah priapismus berulang masih diperdebatkan. Dengan data yang tersedia saat ini, belum memungkinkan untuk menarik kesimpulan tentang dosis, durasi pengobatan, dan efikasi. Hati-hati dalam memberikan terapi hormonal untuk anak laki-laki dan remaja pra-pubertas, serta disarankan untuk mendapat saran dari dokter ahli endokrin pediatrik. Agen hormonal memiliki efek kontrasepsi dan mengganggu maturitas seksual normal dan spermatogenesis sehingga dapat memengaruhi fertilitas. Oleh sebab itu, pria yang sedang dalam program untuk memiliki keturunan harus mendapat konseling secara komprehensif sebelum menggunakan terapi hormonal. Selain itu, kriopreservasi sperma dapat dipertimbangkan untuk mengurangi potensi efek terapi anti-androgen terhadap fertilitas⁵⁴

7.2.1.4.3 Digoxin

Digoxin adalah inotropik positif yang digunakan untuk mengobati gagal jantung kongestif. Penggunaan digoxin (0,25-0,5 mg/hari) pada *stuttering priapism* idiopatik mengurangi jumlah kunjungan ke rumah sakit dan

meningkatkan kualitas hidup. Digoksin dapat mengurangi rigiditas penis namun juga dapat menurunkan hasrat dan gairah seksual, terlepas dari perubahan signifikan dalam kadar testosteron, estrogen, dan LH plasma. Efek samping termasuk penurunan libido, anoreksia, mual, muntah, kebingungan, penglihatan kabur, sakit kepala, ginekomastia, ruam, dan aritmia.⁵⁵

7.2.1.4.4 Terbutalin

Terbutalin adalah agonis reseptor β yang menyebabkan vasodilatasi dan relaksasi otot polos pembuluh darah, telah digunakan untuk mencegah *stuttering priapism* dengan tingkat detumescence 36% pada pasien dengan priapismus yang diinduksi alprostadil. Efek samping termasuk gugup, gemetar, mengantuk, jantung berdebar, nyeri kepala, *hot flushes*, mual dan rasa lelah.⁴²

7.2.1.4.5 Gabapentin

Gabapentin memiliki sifat antikonvulsan yang banyak digunakan sebagai agen analgesik dan antiepilepsi. Mekanisme kerjanya adalah menghambat voltage-gated calcium channels sehingga mengurangi transmisi sinaptik dan mengurangi kadar testosteron dan FSH. Gabapentin diberikan dengan dosis 400 mg, empat kali sehari, hingga 2.400 mg setiap hari, hingga terjadi *detumescence* penis. Dosis *maintenance* berikutnya adalah 300 mg/hari. Efek samping termasuk anorgasmia dan gangguan fungsi ereksi.⁵⁶

7.2.1.4.6 Baclofen

Baclofen adalah turunan asam gamma-aminobutirat (GABA) yang bekerja sebagai relaksan otot dan agen anti-spasme. Baclofen dapat menghambat ereksi penis dan ejakulasi melalui aktivitas GABA dan mencegah ereksi refleksogenik berulang atau berkepanjangan dari penyakit saraf. Baclofen oral memiliki efikasi rendah dan biasanya tidak digunakan pada *stuttering priapism*, sedangkan pemberian secara intratekal dianggap lebih efektif. Efek samping termasuk rasa kantung, kebingungan, pusing, kelemahan, kelelahan, nyeri kepala, hipotensi dan mual.⁵⁷

7.2.1.4.7 Hidroksiurea

Hidroksiurea menghambat sintesis DNA dengan menghambat reduktase ribonukleotida. Hidroksiurea adalah pengobatan yang sudah banyak digunakan untuk memperbaiki anemia sel sabit dan meningkatkan harapan hidup. Untuk

pasien dengan priapismus berulang, ada bukti terbatas yang menunjukkan peran profilaksis hidroksiurea. Efek samping termasuk oligozoospermia dan ulkus kaki.⁵⁸

7.2.1.4.8 PDE5i

PDE5i dosis rendah memiliki efek paradoks dalam mencegah *stuttering priapism*; terutama pada pasien dengan priapismus idiopatik dan anemia sel sabit. Penting untuk diingat bahwa terapi harus dimulai saat penis dalam keadaan *flaccid* dan bukan saat episode akut. Dibutuhkan waktu sekitar 1 minggu hingga terapi mencapai efektivitasnya. Tidak ada masalah yang dilaporkan pada fungsi seksual pria. PDE5i pada pengobatan *stuttering priapism* mungkin dimediasi oleh peningkatan konsentrasi cGMP pada otot polos dalam kondisi NO disfungsi. Hal ini dapat terjadi pada priapismus dan dapat mengakibatkan perubahan pada jalur NO, dengan penurunan regulasi PDE5 sehingga mencegah degradasi cGMP di korpus kavernosum.⁵⁹

7.2.1.4.9 Injeksi Intrakavernosa

Beberapa pasien dengan *stuttering priapism*, yang telah menggunakan terapi sistemik untuk mencegah rekurensi priapismus mungkin tidak dapat segera mendapatkan manfaat terapeutik sehingga memerlukan injeksi intrakavernosa dengan agen simpatomimetik untuk sementara. Obat yang paling umum digunakan adalah *phenylephrine* dan *etilephrine* (seperti yang dijelaskan dalam tata laksana priapismus iskemik). Efek samping yang dapat terjadi termasuk hipertensi, penyakit jantung koroner, dan aritmia jantung. Selain itu, data klinis yang terbatas menunjukkan bahwa injeksi tunggal TPA secara intrakavernosa juga dapat menatalaksana pasien dengan priapismus refrakterpendara. Perdarahan ringan adalah efek samping yang paling sering diamati.⁶⁰

7.2.1.4.10 Protesis penis

Pasien dengan *stuttering priapism* yang refrakter berisiko mengalami episode iskemik. Hal ini dapat dikurangi dengan implantasi protesis penis. Namun demikian, protesis penis untuk mencegah *stuttering priapism* tidak boleh ditawarkan sebelum terapi medis dan harus dipilih dengan hati-hati sebagai pilihan terapi terakhir. Pada pasien dengan DE permanen karena *stuttering priapism*, perawatan medis DE (PDE5i atau ICI) harus digunakan dengan hati-

hati karena dapat memicu episode iskemik. Pada kasus ini, implantasi prostesis penis dapat dipertimbangkan.⁶¹

Tabel 87. Ringkasan bukti penatalaksanaan *stuttering priapism*

Ringkasan bukti	Tingkat Bukti
Tujuan utama dalam pengelolaan pasien dengan <i>stuttering priapism</i> adalah pencegahan episode berulang. Hal ini umumnya dapat dicapai dengan terapi farmakologis.	2b
PDE5i memiliki efek paradoks dalam mengurangi dan mencegah <i>stuttering priapism</i> , terutama pada pasien dengan priapismus idiopatik dan terkait anemia sel sabit.	3
Bukti terkait obat sistemik lainnya (digoksin, agonis α -adrenergik, baclofen, gabapentin dan terbutalin, hidroksiurea) masih terbatas.	3

Tabel 88. Rekomendasi penatalaksanaan *stuttering priapism*

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Kelola setiap episode akut serupa dengan priapismus iskemik.	Kuat
Gunakan terapi hormonal (terutama agonis atau antagonis GnRH) dan/atau antiandrogen untuk pencegahan episode selanjutnya pada pasien dengan priapismus yang sering kambuh. Jangan gunakan terapi hormonal sebelum maturitas seksual tercapai.	Lemah
Mulai pengobatan dengan PDE5i hanya ketika penis dalam keadaan <i>flaccid</i> .	Lemah
Gunakan digoksin, agonis α -adrenergik, baclofen, gabapentin atau terbutalin hanya pada pasien dengan rekurensi yang sering dan tidak terkontrol.	Lemah
Gunakan injeksi agen simpatomimetik intrakavernosa untuk pengobatan episode akut secara sementara sampai priapismus iskemik telah berkurang.	Lemah

7.2.1.5 Follow-up

Follow-up untuk *stuttering priapism* meliputi anamnesis dan pemeriksaan klinis untuk menilai efektivitas pengobatan dalam mencegah atau mengurangi kejadian ereksi serta menilai fungsi ereksi dan fibrosis penis.⁶²

7.2.2 Priapismus pada Anak

Klasifikasi priapismus pada anak-anak mirip dengan orang dewasa. Selain priapismus iskemik, *stuttering*, dan non-iskemik, terdapat juga tipe keempat, yaitu priapismus neonatal. Priapismus pada anak-anak dianggap langka karena tidak ada data tentang prevalensinya. Anemia sel sabit adalah penyebab utama priapismus pada anak-anak, diikuti oleh leukemia (10%), trauma (10%), penyebab idiopatik (19%) dan obat-obatan (5%). Satu studi menunjukkan bahwa 25% anak-anak mengalami priapismus terkait anemia sel sabit pada periode pra-pubertas. Studi lain mengungkapkan bahwa 90% pria dengan anemia sel sabit mengalami episode priapismus pertama sebelum usia 20 tahun. Priapismus pada anak-anak harus dievaluasi dan diobati tepat waktu karena priapismus iskemik yang tidak diobati dapat menyebabkan DE dan gangguan psikoseksual di masa dewasa. Pendekatan multi-disiplin harus digunakan dengan masukan spesialis dari ahli hematologi dan ahli endokrin pediatrik.⁶³

10.3 Priapismus Non-Iskemik (*High flow* atau Arteriogenik)

10.3.1 Epidemiologi/Etiologi/Patofisiologi

Data epidemiologi priapismus non-iskemik hampir secara eksklusif berasal dari laporan kasus. Priapismus non-iskemik secara signifikan lebih jarang daripada tipe iskemik, hanya terdiri dari 5% dari semua kasus priapismus. Diagnosis priapismus non-iskemik bukan merupakan keadaan darurat medis. Penyebab paling sering dari priapismus non-iskemik adalah trauma tumpul perineum atau penis. Cedera tersebut mengakibatkan laserasi pada arteri kavernosus atau cabangnya sehingga terbentuk fistula antara arteri dan ruang lakunar pada ruang sinusoidal. Peningkatan aliran darah yang dihasilkan menyebabkan ereksi yang terus-menerus dan berkepanjangan.^{64,65} Berbeda dengan priapismus iskemik, priapismus non-iskemik menghasilkan ereksi dengan darah kavernosum yang sepenuhnya teroksigenasi sehingga tidak ada kerusakan jaringan ereksi yang terjadi seketika.

Jeda antara trauma dan terjadinya priapismus dapat mencapai dua sampai tiga minggu. Hal ini disebabkan oleh spasme atau nekrosis iskemik dari arteri yang cedera, sedangkan fistula hanya berkembang saat spasme mereda. Priapismus biasanya terjadi setelah ereksi nokturnal atau ereksi yang berhubungan dengan aktivitas seksual, mengakibatkan peningkatan aliran darah dan tekanan secara tiba-tiba di arteri kavernosum. Pasien biasanya melaporkan ereksi yang tidak sepenuhnya *rigid* dan tidak berhubungan dengan rasa nyeri karena drainase vena tidak terganggu dan jaringan penis tidak menjadi iskemik.⁶⁶

Priapismus non-iskemik dapat terjadi setelah cedera medula spinalis akut karena hilangnya rangsangan simpatis sehingga rangsangan parasimpatis lebih dominan dan menyebabkan peningkatan aliran arteri. Hal ini juga dilaporkan terjadi setelah uretrotomi internal, prosedur Nesbit, sirkumsisi, biopsi prostat transrektal, dan brakiterapi untuk kanker prostat. Beberapa kasus juga terjadi pasca prosedur *shunting* yang dilakukan untuk priapismus iskemik akibat laserasi arteri kavernosus (konversi priapismus *low-flow* ke *high-flow*). Meskipun anemia sel sabit umumnya dikaitkan dengan priapismus iskemik, kasus priapismus aliran tinggi sesekali telah dilaporkan walaupun patofisiologinya masih belum jelas. Tumor ganas metastatik ke penis juga dapat menyebabkan priapismus non-iskemik walaupun jarang.⁶⁷

Tabel 89. Penyebab priapismus non-iskemik

Trauma perineum atau penis
Cedera medula spinalis
Penyebab iatrogenik (misalnya, prosedur <i>shunting</i> untuk priapismus iskemik)
Anemia sel sabit
Keganasan metastatik ke penis
Idiopatik

Tabel 90. Ringkasan bukti epidemiologi, etiologi dan patofisiologi priapismus non-iskemik

Ringkasan bukti	Tingkat Bukti
Priapismus non-iskemik secara signifikan lebih jarang terjadi daripada priapismus iskemik.	2b
Priapismus non-iskemik biasanya terjadi setelah trauma tumpul perineum atau penis.	2
Priapismus non-iskemik jika tidak diobati dapat menyebabkan disfungsi ereksi seiring berjalannya waktu.	3

7.3.2 Klasifikasi

Priapismus non-iskemik adalah ereksi persisten yang disebabkan oleh aliran arteri kavernosus yang tidak teratur. Berdasarkan etiologi, priapismus non-iskemik dapat dikategorikan menjadi empat jenis: traumatik, neurogenik, iatrogenik, dan idiopatik.¹

7.3.3 Pendekatan Diagnosis

7.3.3.1 Anamnesis

Anamnesis yang komprehensif wajib dalam diagnosis priapismus non-iskemik. Priapismus non-iskemik harus dicurigai ketika pasien dengan riwayat trauma panggul, perineum, atau genital; tidak ada nyeri penis (ketidaknyamanan mungkin terjadi); dan ereksi yang persisten namun tidak sepenuhnya *rigid*. Korpus kaverosum dapat menjadi *rigid* sepenuhnya dengan rangsangan seksual, sehingga hubungan seksual biasanya tidak terganggu. Priapismus non-iskemik pasca-trauma dapat terjadi beberapa jam hingga beberapa minggu pasca cedera awal.¹

7.3.3.2 Pemeriksaan Fisik

Pada priapismus non-iskemik, dapat ditemukan corpus penis yang *tumescens* tetapi tidak sepenuhnya *rigid*. Pemeriksaan abdomen, penis dan perineum dapat menunjukkan adanya bukti trauma. Pemeriksaan neurologis diindikasikan jika dicurigai adanya etiologi neurogenik.¹

7.3.3.3 Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium meliputi pemeriksaan darah perifer lengkap dengan hitung jenis dan pemeriksaan profil koagulasi untuk menilai anemia

dan kelainan hematologi lainnya. Aspirasi darah dari korpus kavernosum dapat menunjukkan darah arteri yang merah cerah pada priapismus non-iskemik, sedangkan darah berwarna gelap ditemukan pada priapismus iskemik. Analisis gas darah sangat penting untuk membedakan antara priapismus non-iskemik dan iskemik. Nilai gas darah pada priapismus non-iskemik menunjukkan aliran darah arteri normal.¹

7.3.3.4 Pencitraan

Color duplex ultrasound pada penis dan perineum direkomendasikan dan dapat digunakan untuk membedakan priapismus iskemik dan non-iskemik. Ultrasonografi harus dilakukan tanpa ICI dengan agen vasoaktif. Pada priapismus non-iskemik, USG membantu untuk melokalisir lokasi fistula dan akan didapatkan tampilan berupa aliran turbulen berkecepatan tinggi pada analisis Doppler. Pasien dengan priapismus non-iskemik memiliki kecepatan aliran darah mulai dari normal hingga tinggi di arteri kaverosa.^{19,20}

Arteriografi pudenda selektif juga dapat menunjukkan lokasi cedera pada priapismus non-iskemik. Namun, karena sifatnya yang invasif, hanya dilakukan jika dipertimbangkan embolisasi untuk priapismus non-iskemik.¹ Peran MRI dalam diagnosis priapismus non-iskemik masih kontroversial. Perannya dalam priapismus non-iskemik terbatas karena pembuluh darah penis kecil dan fistula tidak dapat dengan mudah diidentifikasi.²¹

Tabel 91. Rekomendasi diagnosis priapismus non-iskemik

Rekomendasi	Derajat Rekomendasi
Lakukan anamnesis komprehensif untuk menegakkan diagnosis serta membantu menentukan subtype priapismus.	Kuat
Lakukan pemeriksaan fisik pada area genitalia, perineum dan abdomen sebagai evaluasi diagnosis.	Kuat
Pemeriksaan neurologis jika priapismus non-iskemik neurogenik dicurigai.	Kuat
Pemeriksaan laboratorium, termasuk pemeriksaan darah perifer lengkap, hitung jenis leukosit, dan profil koagulasi.	Kuat
Analisis gas darah dari darah yang diaspirasi dari penis dapat membedakan priapismus iskemik dengan non-	Kuat

iskemik.	
Lakukan CDUS pada penis dan perineum untuk membedakan antara priapismus iskemik dan non-iskemik.	Kuat
Lakukan arteriografi pudenda saat embolisasi direncanakan untuk priapismus non-iskemik.	Kuat

7.3.4 Manajemen Penyakit

Meskipun priapismus non-iskemik bukan merupakan kondisi darurat karena tidak terjadi iskemia, data terbaru menunjukkan bahwa durasi priapismus non-iskemik juga dapat memengaruhi fungsi ereksi. Hasil penelitian *in vitro* pada korpus kaverosum kelinci menunjukkan bahwa tonus otot polos berkurang 43% setelah superfusi dengan tekanan oksigen tinggi selama dua belas jam dengan disfungsi otot polos yang ireversibel. Dalam laporan kasus terhadap enam pasien dengan priapismus non-iskemik dan durasi *follow-up* 2-12 minggu, semua pasien melaporkan adanya DE atau *distal penile flaccidity*.⁶⁸

Tujuan tata laksana pada priapismus non-iskemik adalah penutupan fistula. Priapismus non-iskemik dapat dikelola secara konservatif atau dengan kompresi perineum langsung. Pada kegagalan pengobatan konservatif maka perlu dilakukan embolisasi arteri selektif. Interval waktu yang optimal antara pengobatan konservatif dan embolisasi arteri masih diperdebatkan. Penatalaksanaan definitif dapat dilakukan atas pertimbangan dokter dan harus didiskusikan dengan pasien sehingga mereka dapat memahami risiko pengobatan.^{69,70}

7.3.4.1 Penatalaksanaan Konservatif

Penatalaksanaan konservatif dapat mencakup pemberian es pada perineum atau kompresi perineum, yang biasanya dipandu oleh USG. Fistula terkadang dapat menutup secara spontan. Bahkan dalam kasus dengan fistula yang paten, hubungan seksual masih memungkinkan. *Androgen deprivation therapy*, misalnya, injeksi leuprolide, bicalutamide dan ketoconazole, juga diketahui dapat memfasilitasi penutupan fistula dan mengurangi ereksi spontan dan nokturnal berdasarkan laporan kasus. Namun, disfungsi seksual akibat penggunaan terapi tersebut harus diperhatikan. Pasien dapat mengalami DE atau *flaccidity* pada penis distal saat menjalani pengobatan konservatif. Aspirasi darah tidak membantu untuk pengobatan priapismus

non-iskemik dan penggunaan antagonis α -adrenergik tidak dianjurkan karena potensi efek samping yang berat.^{68,70}

7.3.4.2 Embolisasi Arteri Selektif

Embolisasi arteri selektif dapat dilakukan menggunakan zat temporer seperti bekuan darah autolog dan busa gel, atau zat permanen seperti *microcoils*, *ethylene-vinyl alcohol copolymer*, dan *N-butyl-cyanoacrylate*). Embolisasi arteri sementara sebelumnya dianggap dapat menurunkan risiko DE, dengan kerugian berupa tingkat kegagalan/rekurensi yang lebih tinggi. Namun, tidak ada bukti yang cukup untuk mendukung hipotesis ini. Literatur menunjukkan tingkat keberhasilan berkisar antara 61,7 dan 83,3%, dan tingkat DE dari 0-33,3% setelah embolisasi arteri pertama. Hal ini menunjukkan bahwa kegagalan/kekambuhan mungkin tidak secara signifikan lebih tinggi dengan penggunaan zat embolisasi temporer. Terlebih, perbaikan dan kemampuan fungsi ereksi tidak terlalu berbeda antara kedua modalitas tersebut. Komplikasi lain yang mungkin terjadi akibat embolisasi arteri meliputi gangren penis, iskemia gluteal, kaverositis, dan abses perineum. Embolisasi berulang adalah pilihan yang dapat dipertimbangkan untuk mengatasi priapismus non-iskemik, baik dari segi efikasi dan keamanan.⁷¹⁻⁷³

7.3.4.3 Pembedahan

Ligasi fistula dapat dilakukan melalui pendekatan transkorporeal atau inguinokrotal, menggunakan USG Doppler intraoperatif.⁷⁴ Pembedahan secara teknis terkesan kompleks dan terkait dengan risiko komplikasi yang signifikan, khususnya DE. Pembedahan jarang dilakukan dan hanya boleh dipertimbangkan bila ada kontraindikasi untuk embolisasi selektif, jika embolisasi tidak tersedia, atau embolisasi berulang telah gagal.

Jika pasien menginginkan pengobatan yang lebih pasti dan tidak aktif secara seksual atau memiliki DE yang sudah ada sebelumnya, intervensi bedah dapat menjadi pilihan yang tepat. Tingkat DE pasca priapismus non-iskemik paling banyak terjadi pasca ligasi bedah dibanding dengan pilihan terapi lain. Pasien dapat memerlukan implantasi prosthesis penis untuk DE dalam jangka panjang.⁷⁴

Tabel 92. Ringkasan bukti pilihan terapi pada priapismus non-iskemik

Ringkasan bukti	Tingkat bukti
Priapismus non-iskemik dapat menyebabkan disfungsi ereksi dari waktu ke waktu dan manajemen definitif awal harus dilakukan.	3
Penatalaksanaan konservatif yang menggunakan es pada perineum atau kompresi perineum pada lokasi spesifik merupakan pilihan pertama dalam semua kasus. Penggunaan ADT memungkinkan penutupan fistula mengurangi ereksi spontan dan nokturnal.	3
Embolisasi arteri selektif, menggunakan zat sementara atau permanen, memiliki tingkat keberhasilan yang tinggi. Tidak ada satu jenis zat yang dianggap terbaik dalam efektivitas dan untuk mempertahankan fungsi ereksi.	3
Embolisasi berulang adalah pilihan yang masuk akal untuk pengobatan priapismus non-iskemik.	2b
Ligasi dari fistula harus dianggap sebagai pilihan terakhir jika embolisasi multipel gagal.	3

Tabel 93. Rekomendasi penatalaksanaan priapismus non-iskemik

Rekomendasi	Derajat rekomendasi
Priapismus non-iskemik bukan merupakan keadaan darurat sehingga penatalaksanaan definitif atas pertimbangan klinis dokter.	Lemah
Lakukan pengelolaan secara konservatif dengan menggunakan kompresi perineum pada lokasi spesifik sebagai langkah pertama. Pertimbangkan ADT hanya pada orang dewasa.	Lemah
Lakukan embolisasi arteri selektif ketika manajemen konservatif gagal	Kuat
Lakukan embolisasi arteri selektif pertama menggunakan zat temporer.	Lemah
Ulangi prosedur dengan zat temporer atau permanen untuk priapismus non-iskemik berulang setelah	Lemah

embolisasi arteri selektif.	
Cadangan ligasi bedah selektif dari fistula sebagai pilihan terapi terakhir ketika embolisasi arteri berulang gagal.	Lemah

7.3.4.4 Priapismus Non-iskemik pada Anak

Priapismus non-iskemik jarang terjadi pada anak. Rasa malu anak-anak saat membicarakannya dengan orang tua mereka dapat menyebabkan kesalahan diagnosis dan perhitungan prevalensi kondisi ini. Etiologi, presentasi klinis dan prinsip diagnostik dan terapeutik sebanding dengan priapismus arteri pada orang dewasa. Namun, beberapa karakteristik pembeda harus diperhatikan.⁷⁵

Kompresi perineum dengan ibu jari dapat menjadi manuver yang berguna untuk membedakan priapismus iskemik dan non-iskemik, khususnya pada anak-anak, dimana hal ini dapat mengakibatkan *detumescence* segera diikuti dengan kembalinya ereksi saat kompresi dilepaskan pada priapismus non-iskemik. Penatalaksanaan konservatif dengan menggunakan es yang diterapkan pada perineum atau kompresi perineum spesifik mungkin berhasil, terutama pada anak-anak. Embolisasi pada anak-anak secara teknis sulit dilakukan dan membutuhkan perawatan khusus oleh radiologi vaskular pediatrik.⁷⁵⁻⁷⁸

7.3.4.5 Follow-up

Selama manajemen konservatif priapismus non-iskemik, pemeriksaan fisik dan CDUS dapat menjadi alat yang berguna untuk menilai efikasi pengobatan. *Follow-up* menggunakan CDUS dan MRI dapat membantu mendeteksi fibrosis penis distal dan bermanfaat dalam pengambilan keputusan klinis untuk mengintervensi embolisasi lebih awal. Pasca embolisasi arteri selektif harus dilakukan pemeriksaan klinis, CDUS, dan penilaian fungsi ereksi. Jika ragu, ulangi arteriografi diperlukan. Tujuannya adalah untuk menentukan apakah terapi berhasil, mengidentifikasi tanda-tanda rekurensi, dan memastikan gejala sisa secara anatomis dan fungsional.⁷⁹

Daftar Pustaka

1. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: Pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med.* 2010;7(1 PART 2):476–500.
2. von Stempel C, Zacharakis E, Allen C, Ramachandran N, Walkden M, Minhas S, et al. Mean velocity and peak systolic velocity can help determine ischaemic and non-ischaemic priapism. *Clin Radiol.* 2017;72(7):611.e9-611.e16.
3. Berger R, Billups K, Brock G, Broderick G, Dhabuwala C, Goldstein I, et al. Lecture 3: Report of the American Foundation for Urologic Disease (AFUD) Thought Leader Panel for Evaluation and Treatment of Priapism. *Int J Impot Res.* 2001;13:S39–43.
4. Vreugdenhil S, Freire Jorge PJ, van Driel MF, Nijsten MW. Ischemic priapism as a model of exhausted metabolism. *Physiol Rep.* 2019;7(6):1–5.
5. Muneer A, Celtek S, Dogan A, Kell PD, Ralph DJ, Minhas S. Investigation of cavernosal smooth muscle dysfunction in low flow priapism using an in vitro model. *Int J Impot Res.* 2005;17(1):10–8.
6. Spycher MA, Hauri D. The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. *J Urol.* 1986;135(1):142–7.
7. Levine LA, Goldman KE, Greenfield JM. Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. *J Urol.* 2002;168(2):621–6.
8. POHL J, POTT B, KLEINHANS G. Priapism: a Three-phase Concept of Management According to Aetiology and Prognosis. *Br J Urol.* 1986;58(2–4):113–8.
9. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: A survey of worldwide experience. *J Urol.* 1996;155(3):802–15.
10. Rezaee ME, Gross MS. Are We Overstating the Risk of Priapism With Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors? *J Sex Med.* 2020;17(8):1579–82.
11. Bivalacqua TJ, Musicki B, Kutlu O, Burnett AL. New Insights into the Pathophysiology of Sickle Cell Disease-Associated Priapism. *J Sex Med.* 2012;9(1):79–87.
12. Musicki B, Burnett AL. Mechanisms underlying priapism in sickle cell disease: targeting and key innovations on the preclinical landscape. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24(5):439–50.
13. James Johnson M, Hallerstrom M, Alnajjar HM, Frederick Johnson T, Skrodzka M, Chiriaco G, et al. Which patients with ischaemic priapism require further investigation for malignancy? *Int J Impot Res.* 2020;32(2):195–200.
14. Sabudi IMNG, Oka AAG, Duarsa GWK. Priapismus iskemik dengan leukemia granulositik kronik. *Medicina.* 2020;51:96-99
15. Yudiana I, et al. The Current Challenges in Diagnosing and Treating Malignant Priapism: A Comprehensive Review. 2023. In Press. Kropman RF, Schipper J. Hematoma or "Partial Priapism" in the proximal part of the corpus cavernosum. *J Sex Med.* 2014;11(10):2618–22.
16. Lue TF, Hellstrom WJG, McAninch JW, Tanagho EA. Priapism: A refined approach to diagnosis and treatment. *J Urol.* 1986;136(1):104–8.
17. Bivalacqua TJ, Allen BK, Brock GB, Broderick GA, Chou R, Kohler TS, et al. The Diagnosis and Management of Priapism: an AUA/SMSNA Guideline (2022) EXECUTIVE SUMMARY. 2022;
18. Bertolotto M, Quaia E, Mucelli FP, Ciampalini S, Forgées B, Gattuccio I. Color

- Doppler Imaging of Posttraumatic Priapism before and after Selective Embolization. *Radiographics*. 2003;23(2):495–503.
19. Bertolotto M, Zappetti R, Pizzolato R, Liguori G. Color doppler appearance of penile cavernosal-spongiosal communications in patients with high-flow priapism. *Acta radiol*. 2008;49(6):710–4.
 20. Ralph DJ, Borley NC, Allen C, Kirkham A, Freeman A, Minhas S, et al. The use of high-resolution magnetic resonance imaging in the management of patients presenting with priapism. *BJU Int*. 2010;106(11):1714–8.
 21. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: New Concepts in Medical and Surgical Management. *Urol Clin North Am*. 2011;38(2):185–94.
 22. Bansal AR, Godara R, Garg P. Cold Saline Enema in Priapism - A Useful Tool for Underprivileged. *Trop Doct*. 2004;34(4):227–8.
 23. Muruve N, Hosking DH. Intracorporeal phenylephrine in the treatment of priapism. *J Urol*. 1996;155(1):141–3.
 24. Reisman Y, Porst H, Lowenstein L, Tripodi F, Kirana PS. *The ESSM Manual of Sexual Medicine - 2nd updated edition*. 2015;
 25. Roberts JR, Price C, Mazzeo T. Intracavernous Epinephrine: A Minimally Invasive Treatment for Priapism in the Emergency Department. *J Emerg Med* . 2009;36(3):285–9.
 26. Serrate RG, Prats J, Regué R, Rius G. The usefulness of ethylephrine (Efortil-R) in the treatment of priapism and intraoperative penile erections. *Int Urol Nephrol*. 1992;24(4):389–92.
 27. Martínez Portillo FJ, Hoang-boehm J, Weiss J, Alken P, Jünemann KP. Methylene blue as a successful treatment alternative for pharmacologically induced priapism. *Eur Urol*. 2001;39(1):20–3.
 28. van Driel MF, Mooibroek JJ, Mensink HJA. Treatment of priapism by injection of adrenaline into the corpora cavernosa penis. *Scand J Urol Nephrol*. 1991;25(4):251–4.
 29. Priyadarshi S. Oral terbutaline in the management of pharmacologically induced prolonged erection. *Int J Impot Res*. 2004;16(5):424–6.
 30. Ali F, Elbarouni B. Priapism: A very rare complication of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *Ibnosina J Med Biomed Sci*. 2016;08(06):332–4.
 31. Chen LWH, Yin HL. A literature review of antithrombotic and anticoagulating agents on sexual function. *Andrologia*. 2017;49(10):1–11.
 32. Bartolucci P, Galactéros F. Clinical management of adult sickle-cell disease. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(3):149–55.
 33. Merritt AL, Haiman C, Henderson SO. Myth: Blood transfusion is effective for sickle cell anemia-associated priapism. *Can J Emerg Med*. 2006;8(2):119–22.
 34. Ballas SK, Lyon D. Safety and efficacy of blood exchange transfusion for priapism complicating sickle cell disease. *J Clin Apher*. 2016;31(1):5–10.
 35. Lue TF, Pescatori ES. Surgical techniques: Distal cavernosum-glans shunts for ischemic priapism. *J Sex Med*. 2006;3(4):749–52.
 36. Ortaç M, Çevik G, Akdere H, Ermeç B, Kadioğlu A. Anatomic and Functional Outcome Following Distal Shunt and Tunneling for Treatment Ischemic Priapism: A Single-Center Experience. *J Sex Med*. 2019;16(8):1290–6.
 37. Johnson MJ, Kristinsson S, Ralph O, Chiriaco G, Ralph D. The surgical management

- of ischaemic priapism. *Int J Impot Res.* 2020;32(1):81–8.
38. Winter CC. Cure of idiopathic priapism. New procedure of creating fistula between glans penis and corpora cavernosa. *Urology.* 1976;8(4):389–91.
 39. Ebbehøj J. A new operation for priapism. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1974;8(3):241–2.
 40. Afriansyah A, Yuri P, Hutasoit YI. Intracorporeal Dilatation Plus Al-Ghorab Corporoglandular Shunt for Salvage Management of Prolonged Ischemic Priapism. *Urol Case Reports.* 2017;12(71):11–3.
 41. Salonia, et al. EAU Sexual and Reproductive Health. 2023
 42. Fuchs JS, Shakir N, McKibben MJ, Mathur S, Teeple S, Scott JM, et al. Penoscrotal Decompression—Promising New Treatment Paradigm for Refractory Ischemic Priapism. *J Sex Med.* 2018;15(5):797–802.
 43. Kihl B, Bratt CG, Knutsson U, Seeman T. Priapism: Evaluation of treatment with special reference to saphenocavernous shunting in 26 patients. *Scand J Urol Nephrol.* 1980;14(1):1–5.
 44. Zacharakis E, De Luca F, Raheem AA, Garaffa G, Christopher N, Muneer A, et al. Early insertion of a malleable penile prosthesis in ischaemic priapism allows later upsizing of the cylinders. *Scand J Urol.* 2015;49(6):468–71.
 45. Burnett AL, Sharlip ID. Standard Operating Procedures for Priapism. *J Sex Med.* 2013;10(1):180–94.
 46. Tsambarlis PN, Chaus F, Levine LA. Successful Placement of Penile Prostheses in Men With Severe Corporal Fibrosis Following Vacuum Therapy Protocol. *J Sex Med.* 2017;14(1):44–6.
 47. Adeyoju AB, Olujuhongbe ABK, Morris J, Yardumian A, Bareford D, Akenova A, et al. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications - An international multicentre study. *BJU Int.* 2002;90(9):898–902.
 48. Morrison BF, Burnett AL. Stuttering priapism: Insights into pathogenesis and management. *Curr Urol Rep.* 2012;13(4):268–76.
 49. Phatarpekar P V., Wen J, Xia Y. Role of adenosine signaling in penile erection and erectile disorders. *J Sex Med.* 2010;7(11):3553–64.
 50. Morelli A, Filippi S, Mancina R, Luconi M, Vignozzi L, Marini M, et al. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology.* 2004;145(5):2253–63.
 51. Liguori G, Rizzo M, Boschian R, Cai T, Palmieri A, Bucci S, et al. The management of stuttering priapism. *Minerva Urol e Nefrol.* 2020;72(2):173–86.
 52. Gbadoé AD, Atakouma Y, Kusiaku K, Assimadi JK. Management of sickle cell priapism with etilefrine. *Arch Dis Child.* 2001;85(1):52–3.
 53. Levine LA, Guss SP, Gerber G. Gonadotropin-releasing hormone analogues in the treatment of sickle cell anemia-associated priapism. *J Urol.* 1993;150(2):475–7.
 54. Gupta S, Salimpour P, De Tejada IS, Daley J, Gholami S, Daller M, et al. A possible mechanism for alteration of human erectile function by digoxin: Inhibition of corpus cavernosum sodium/potassium adenosine triphosphatase activity. *J Urol.* 1998;159(5):1529–36.
 55. Perimenis P, Athanasopoulos A, Papatathanasopoulos P, Barbaliás G. Gabapentin in the management of the recurrent, refractory, idiopathic priapism. *Int J Impot Res.* 2004;16(1):84–5.

56. Moreira DM, Pimentel M, da Silva Moreira BF, Stein AC, Koff WJ. Recurrent priapism in the young patient treated with baclofen. *J Pediatr Urol.* 2006;2(6):590–1.
57. Saad STO, Lajolo C, Gilli S, Marques JFC, Lima CS, Costa FF, et al. Follow-up of sickle cell disease patients with priapism treated by hydroxyurea. *Am J Hematol.* 2004;77(1):45–9.
58. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Feasibility of the use of phosphodiesterase type 5 Inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. *J Sex Med.* 2006;3(6):1077–84.
59. Rutchik S, Sorbera T, Rayford RW, Sullivan J. Successful treatment of recalcitrant priapism using intercorporeal injection of tissue plasminogen activator. *J Urol.* 2001;166(2):628.
60. Welliver RC, Fonseca AN, West BL, McVary KT, Köhler TS. Autoinflation Leading to Failure of Two-Piece Ambicor Implantable Penile Prosthesis: An Outcome from a Methodical Treatment of Recalcitrant Stuttering Priapism. *Case Rep Urol.* 2014;2014:1–3.
61. Levey HR, Kutlu O, Bivalacqua TJ. Medical management of ischemic stuttering priapism: A contemporary review of the literature. *Asian J Androl.* 2012;14(1):156–63.
62. Donaldson JF, Rees RW, Steinbrecher HA. Priapism in children: A comprehensive review and clinical guideline. *J Pediatr Urol.* 2014;10(1):11–24.
63. Kuefer R, Bartsch G, Herkommer K, Krämer SC, Kleinschmidt K, Volkmer BG. Changing diagnostic and therapeutic concepts in high-flow priapism. *Int J Impot Res.* 2005;17(2):109–13.
64. Witt MA, Goldstein I, Saenz de Tejada I, Greenfield A, Krane RJ. Traumatic laceration of intracavernosal arteries: The pathophysiology of nonischemic, high flow, arterial priapism. *J Urol.* 1990;143(1):129–32.
65. Hudnall M, Reed-Maldonado AB, Lue TF. Advances in the understanding of priapism. *Transl Androl Urol.* 2017;6(2):199–206.
66. Todd N V. Priapism in acute spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2011;49(10):1033–5.
67. Ilkay K, Levine A. OF HIGH-FLOW PRIAPISM. :419–24.
68. Arango O, Castro R, Dominguez J, Gelabert A. Complete resolution of post-traumatic high-flow priapism with conservative treatment. *Int J Impot Res.* 1999;11(2):115–7.
69. Kim KR, Shin JH, Song HY, Ko GY, Yoon HK, Sung KB, et al. Treatment of High-flow Priapism with Superselective Transcatheter Embolization in 27 Patients: A Multicenter Study. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18(10):1222–6.
70. Cakan M, Altuğ U, Aldemir M. Is the combination of superselective transcatheter autologous clot embolization and duplex sonography-guided compression therapy useful treatment option for the patients with high-flow priapism? *Int J Impot Res.* 2006;18(2):141–5.
71. Numan F, Cantasdemir M, Ozbayrak M, Sanli O, Kadioglu A, Hasanefendioglu A, et al. Posttraumatic nonischemic priapism treated with autologous blood clot embolization. *J Sex Med.* 2008;5(1):173–9.
72. Shapiro RH, Berger RE. Post-traumatic priapism treated with selective cavernosal artery ligation. *Urology.* 1997;49(4):638–43.

73. Görich J, Ermis C, Krämer SC, Fleiter T, Wisianowsky C, Basche S, et al. Interventional treatment of traumatic priapism. *J Endovasc Ther.* 2002;9(5):614–7.
74. Hacker HW, Schwoebel MG, Szavay PO. Nonischemic Priapism in Childhood: A Case Series and Review of Literature. *Eur J Pediatr Surg.* 2018;28(3):255–60.
75. Nabinger GB, Burttet LM, Lucena IRS, Neto BS, Berger M, Rosito TE. Child non-ischemic priapism, a conservative approach: Case report and updated review. *J Pediatr Urol.* 2013;9(2):e99–101.
76. De Rose AF, Paraboschi I, Mantica G, Szpytko A, Ackermann H, De Caro G, et al. Cycling Trauma as a Cause of Arterial Priapism in Children and Teenagers. *Rev Urol.* 2017;19(4):273–7.
77. Corbetta JP, Durán V, Burek C, Sager C, Weller S, Paz E, et al. High flow priapism: Diagnosis and treatment in pediatric population. *Pediatr Surg Int.* 2011;27(11):1217–21.
78. Bertolotto M, Campo I, Sachs C, Ciabattoni R, Bucci S, Cova MA, et al. Sonography of the penis/erectile dysfunction. *Abdom Radiol.* 2020;45(7):1973–89.



Penerbit Ikatan Ahli Urologi Indonesia

ISBN 978-623-88648-1-2

