

EFEK TERAPI DISFUNGSI EREKSI DENGAN *LI-ESWT* DIKOMBINASI DENGAN *PDE-5 INHIBITOR* DIBANDING *PDE-5 INHIBITOR* SAJA TERHADAP KADAR hs-CRP

Rosy Nur Febriani¹, Andrian¹, Supardi², Agustinus³, Budi Utomo⁴, dkk

1 PPDS Andrologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

2 Poli Andrologi, Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

3 Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

4 Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat Kedokteran Pencegahan, FK Universitas Airlangga, Surabaya

Email : rosy.nur.febriani-2016@fk.unair.ac.id

ABSTRACT

Background: The aim of this study was to analyse the effect of 2,5 mg oral daily tadalafil administration and twice weekly Li-ESWT therapy for four weeks in erectile dysfunction patients and to see the effect on hs-CRP levels.

Method: This study was designed using an experimental trial with a pre and posttest control group design. A 26 subjects participated in this study. The subjects were divided into two groups, which is control and experimental group. Control group were given monotherapy 2,5 mg oral daily PDE-5 inhibitor (tadalafil), while the experimental group were given additional Li-ESWT therapy. All therapy were given for four weeks. Both IIEF-5 and EHS scores were assessed pre and post therapy. Levels of hs-CRP were assessed pre, mid and post therapy.

Result: The experimental groups showed significant improvement in their erectile dysfunction in comparison to the control group in IIEF-5 scores ($p = 0,047$) and EHS scores ($p = 0,032$). However this was not found at hs-CRP levels ($p = 0,271$). In conclusion, monotherapy and combination therapy could not reduce hs-CRP levels consistently.

Conclusion: Combination therapy using PDE-5 inhibitor and Li-ESWT were better than monotherapy of PDE-5 inhibitor in increasing erectile function. However, it could not reduce hs-CRP levels more than monotherapy. There is no correlation between the reduction of hs-CRP levels and improvement of IIEF-5 and EHS scores.

Keywords: erectile dysfunction, Li-ESWT, PDE-5 Inhibitor, tadalafil, hs-CRP

ABSTRAK

Pendahuluan: Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis efek pemberian tadalafil 2,5 mg oral sekali sehari dan pemberian terapi Li-ESWT dua kali seminggu selama empat minggu pada penderita disfungsi ereksi serta melihat pengaruhnya terhadap kadar hs-CRP.

Metode: Jenis penelitian ini merupakan uji klinis eksperimental dengan rancangan *pre and posttest control group design*. Pada penelitian ini terkumpul 26 orang subjek penelitian. Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Kelompok kontrol mendapatkan monoterapi *PDE-5 Inhibitor* (tadalafil) 2,5 mg dan kelompok perlakuan mendapatkan terapi kombinasi *PDE-5 Inhibitor* (tadalafil) 2,5 mg dengan *Li-ESWT*. Terapi diberikan selama 4 minggu. Skor IIEF-5, skor EHS diperiksa pada *pre* dan *post*-terapi. Kadar hs-CRP subjek diperiksa pada *pre*, *mid*, dan *post*-terapi.

Hasil: Kelompok perlakuan menunjukkan perbaikan disfungsi ereksi lebih baik dibanding kelompok kontrol dari skor IIEF-5 ($p = 0,047$) dan skor EHS ($p = 0,032$). Namun hal ini tidak didapatkan pada kadar hs-CRP ($p = 0,271$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah bahwa pemberian monoterapi dan terapi kombinasi tidak dapat menurunkan kadar hs-CRP secara konsisten.

Kesimpulan: Pemberian terapi kombinasi *PDE-5 Inhibitor* dengan modalitas *Li-ESWT* mampu meningkatkan fungsi ereksi lebih baik dibandingkan monoterapi *PDE-5 Inhibitor* namun tidak dapat menurunkan kadar hs-CRP lebih banyak dibandingkan monoterapi. Tidak ada hubungan antara penurunan kadar hs-CRP dengan peningkatan nilai IIEF-5 dan EHS.

Kata kunci: disfungsi ereksi, *Li-ESWT*, *PDE-5 Inhibitor*, tadalafil, hs-CRP

PENDAHULUAN

Disfungsi ereksi (DE) adalah disfungsi seksual yang umum terjadi pada pria dan dapat memiliki efek buruk pada kualitas hidup pria¹. Prevalensi DE juga tinggi, bervariasi di berbagai negara antara 3% dan 71% menurut usia². DE adalah gangguan seksual pria yang paling umum dan insidennya meningkat seiring dengan bertambahnya usia yaitu 44% pada pria berusia 60-69 tahun, 70% pada pria berusia ≥ 70 tahun, dan pada pria <40 tahun sekitar 5% mengalami DE³. Gangguan yang terjadi pada pembuluh darah di penis banyak menyebabkan kelainan disfungsi ereksi. Ereksi yang maksimal tidak dapat terjadi jika pembuluh darah penis tidak bisa mengembang dan menampung darah dengan baik. Endotelium yang *intact* juga dibutuhkan untuk terjadinya ereksi⁴.

Disfungsi endotelial dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi plasma penanda inflamasi. *High sensitivity C-reactive protein* adalah *biomarker* inflamasi sistemik dan kardiovaskular yang dikaitkan dengan disfungsi endotel dan sindrom metabolik⁵. Kadar hs-CRP juga merupakan penanda potensial untuk menilai derajat keparahan penyakit pembuluh darah penis dan disfungsi ereksi⁶.

Terapi lini pertama untuk DE adalah obat golongan *Phosphodiesterase 5 Inhibitor* (PDE5-i) yang menyebabkan relaksasi otot polos dan meningkatkan aliran darah sehingga menyebabkan ereksi penis⁷. Disfungsi ereksi juga diterapi dengan metode lain, salah

satunya menggunakan *Low-intensity extracorporeal shock wave therapy* (Li-ESWT). Banyak penelitian menunjukkan bahwa ESWT dapat memberikan efek terapi yang memuaskan untuk DE⁸

Penelitian yang menilai kadar hs-CRP pasca terapi PDE-5i dengan Li-ESWT belum pernah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk menilai efektivitas obat PDE-5i yang dikombinasi dengan modalitas Li-ESWT sebagai terapi disfungsi ereksi dan untuk melihat efek terapi tersebut terhadap kadar hs-CRP.

METODE

Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian besar dengan nomor sertifikat kelaikan etik 1690/KEPK/XII/2019 yang terdaftar di KEPK RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian ini merupakan uji klinis eksperimental dengan rancangan *pre and posttest control group design*. Populasi pada penelitian ini adalah pria disfungsi ereksi. Sampel pada penelitian ini adalah pria dengan disfungsi ereksi derajat ringan sampai sedang yang berkunjung ke Klinik Andrologi IRJ RSUD Dr. Soetomo Surabaya dari bulan Desember 2019 – Juni 2020. Sampel tersebut diambil dengan cara *convenience sampling*. Berdasarkan perhitungan besar sampel dan untuk mengantisipasi *drop out*, maka total sampel yang ikut di dalam penelitian adalah 30 orang yang akan terbagi ke dalam dua kelompok, yaitu 15 orang pada kelompok kontrol dan 15 orang pada kelompok perlakuan.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pria yang mengalami disfungsi ereksi derajat ringan sampai sedang yang di nilai berdasarkan skor IIEF-5 dan pemeriksaan klinis yang dilakukan oleh dokter yang bertugas di Klinik Andrologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya sesuai kompetensinya, berusia 40-55 tahun, menikah dan masih tinggal bersama istri, aktif secara seksual, bersedia dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah terdapat gangguan psikogenik atau non organik lainnya, terdapat riwayat trauma fisik pada daerah genital, terdapat riwayat cedera medula spinalis, penggunaan preparat PDE-5i sebelumnya selama 1 bulan terakhir, penggunaan obat immunosupresan sebelumnya, terdapat riwayat keganasan, terdapat kontraindikasi penggunaan obat PDE-5i dan terdapat kondisi-kondisi yang menyulitkan aplikasi modalitas Li-ESWT pada penis.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah terapi Li-ESWT. Terapi Li-ESWT menggunakan mesin ESWT *BTL-6000 SWT Topline* yang diberikan 2x seminggu dengan *flux density* $0,09\text{mJ}/\text{mm}^2$, frekuensi gelombang 5Hz, jumlah kejutan 600 kejutan per titik pada 5 titik dengan lama terapi 3 menit per titik. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah hs-CRP, IIEF-5, dan EHS. Berdasarkan skor IIEF-5, disfungsi ereksi dibagi menjadi : bukan DE (25-22), DE ringan (21-17), DE ringan sedang (16-12), DE sedang (11-8), dan DE berat (7-5). Skor EHS dibagi menjadi : tidak ada perubahan pada penis (0), pembesaran penis hanya terjadi sedikit namun tidak ada pengerasan (1), pembesaran dan pengerasan penis terjadi namun tidak dapat digunakan untuk berhubungan seksual (2), terdapat pembesaran dan pengerasan penis yang

dapat digunakan untuk berhubungan seksual namun belum maksimal (3), dan terdapat pembesaran dan pengerasan penis yang maksimal (4).

Bahan dan instrumen yang digunakan pada penelitian ini adalah tadalafil 2,5 mg dengan pemberian sekali sehari. *Jelly water-based* digunakan untuk melakukan tindakan Li-ESWT. Pemeriksaan hs-CRP menggunakan sampel darah dari subjek penelitian (yang kemudian dikirim ke laboratorium yang telah bekerjasama), *disposable syringe* 3 ml dan jarum, sarung tangan, kapas alkohol tabung penyimpanan darah untuk pemeriksaan hs-CRP, kuesioner IIEF-5, dan mesin ESWT *BTL-6000 SWT Topline*.

Penentuan sampel sebagai kelompok kontrol ataupun menjadi kelompok perlakuan dilakukan dengan alokasi random. Di awal penelitian, setelah diberikan konseling dan penjelasan mengenai penelitian, apabila setuju, sampel menandatangani surat persetujuan *Informed Consent*. Pada penelitian ini akan dilakukan pencatatan identitas sampel penelitian, pemeriksaan tanda-tanda vital, anamnesis, pemeriksaan fisik secara umum, pemeriksaan klinis sesuai indikasi, pemeriksaan penunjang termasuk pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan hs-CRP. Penilaian EHS dan pengisian kuesioner IIEF-5 juga dilakukan untuk mendiagnosis dan menilai derajat DE.

Tahapan penilaian dilakukan sebanyak tiga kali dengan sesi *pretest*, *midtest* dan *posttest* pada masing-masing kelompok satu kali penilaian. Pemberian perlakuan selama empat minggu berupa tablet Tadalafil 2,5 mg secara oral sekali sehari pada kelompok kontrol dan pemberian tablet Tadalafil 2,5 mg secara oral sekali sehari disertai modalitas Li-ESWT

pada kelompok perlakuan. Pemeriksaan hs-CRP menggunakan serum darah. Pemeriksaan menggunakan *C-reactive protein Kit NANOPIA® CRP* dengan *trubidimetric immunoassay* yang dimanufaktur oleh *SEKISUI MEDICAL CO., LTD.* Data yang diperoleh akan dilakukan analisis statistik dengan program komputer *easy R (EZR)*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Subjek penelitian yang terlibat pada penelitian ini sebanyak 30 orang. Subjek penelitian terbagi menjadi 15 orang dalam kelompok kontrol dan 15 orang dalam kelompok perlakuan. Subjek yang *drop-out* sebanyak empat orang, tiga orang dari kelompok kontrol dan satu orang dari kelompok perlakuan. Karakteristik subjek penelitian ditunjukkan pada tabel 1. Rerata usia subjek adalah 48,6 tahun dengan domisili lebih banyak dari Surabaya. Semua pasien baik dari kelompok kontrol maupun dari kelompok perlakuan mengalami obesitas dan sebagian besar subjek memiliki

komorbid seperti diabetes mellitus, hipertensi, penyakit jantung, dislipidemia dan hipogonadisme.

Derajat DE terbanyak adalah DE derajat ringan sebanyak 58,3% yang lebih banyak diderita pada kelompok yang mendapat monoterapi *tadalafil*. Data yang ada menunjukkan bahwa didapatkan rerata ukuran lingkar perut seluruh subjek penelitian adalah 94,9 cm, hasil ini menunjukkan adanya gambaran obesitas sentral dengan kecenderungan sindroma metabolik pada responden. Berdasarkan *International Obesity Task Force (IOTF)*⁹, rerata indeks massa tubuh seluruh subjek penelitian termasuk dalam klasifikasi obesitas I (rerata IMT responden adalah 26,7 kg/m²). Kondisi subjek penelitian sebelum dimulai terapi adalah sama. Hal ini dapat dilihat dari hasil uji pada tabel 1 yang menunjukkan bahwa tidak didapatkan perbedaan bermakna secara statistik pada kedua kelompok.

Tabel 1 Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik Data	Kelompok Kontrol n=12	Kelompok Perlakuan n=14	Total n=26	p	
Rerata Usia Subjek		47,8 tahun	49,2 tahun	48,6 tahun	0,419
Rerata Usia Istri Subjek		44,7 tahun	45,9 tahun	45,3 tahun	0,620
Rerata Ukuran Lingkar Perut		91,4 cm	97,9 cm	94,9 cm	0,118
Rerata Indeks Massa Tubuh (kg/m ²)		25,7	27,5	26,7	0,277
Rerata Lama Mengalami DE		1,7 tahun	3,4 tahun	2,6 tahun	0,147
Rerata Usia Pernikahan		20,9 tahun	24 tahun	22,6 tahun	0,266
Domisili	Surabaya	66,7%	42,9%	53,8%	

	Luar Surabaya	33,3%	57,1 %	46,2%	
Komorbid	Hipertensi	33,3%	42,9%	38,5%	
	Diabetes Mellitus	25%	42,9%	34,6%	
	Penyakit jantung	16,7%	21,4%	19,2%	
	Dislipidemia	25%	50%	38,5%	
	Hipogonadisme	0%	35,7%	19,2%	
	Merokok	41,7%	28,6%	34,6%	
	Minum Alkohol	8,3%	7,1%	7,7%	
	Lain-lain	50%	57,1%	53,8%	
Derajat DE	Ringan	58,3%	35,7%	46,2%	
	Ringan-Sedang	16,7%	35,7%	26,9%	
	Sedang	25%	28,6%	26,9%	
Nilai tengah IIEF-5 (jangkauan)	16,5 (9-21)	15,5 (10-20)	16 (9-21)	0,716	
Nilai tengah EHS (jangkauan)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,573	
Rerata hs-CRP <i>pre-terapi</i>	3,30 ± 1,69	3,44 ± 2,31	3,38 ± 2,01	0,866	

Tabel 2 Nilai tengah (jangkauan) skor IIEF-5, dan skor EHS subjek penelitian

Subjek Penelitian	Skor IIEF-5			Skor EHS		
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Delta</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Delta</i>
Kelompok Kontrol (n=12)	16,5 (9-21)	21 (9-25)	4 (0-12)	2 (1-3)	3 (1-4)	1 (0-2)
Kelompok Perlakuan (n=14)	15,5 (10-20)	23,5 (14-25)	7 (3-15)	2 (1-3)	4 (3-4)	2 (1-2)
Total (n=26)	16 (9-21)	22 (9-25)	5,5 (0-15)	2 (1-3)	3,5 (1-4)	1 (0-2)

Tabel 3 Hasil rerata pemeriksaan kadar hs-CRP subjek penelitian

Subjek Penelitian	Kadar hs-CRP (mg/L)			
	Rerata ± SD			
	<i>Pre</i>	<i>Mid</i>	<i>Post</i>	<i>Delta</i>
Kelompok Kontrol (n=12)	3,30 ± 1,69	2,72 ± 1,38	3,67 ± 2,50	0,36 ± 1,52
Kelompok Perlakuan (n=14)	3,44 ± 2,31	3,85 ± 3,05	2,87 ± 2,08	-0,57 ± 2,51
Total (n=26)	3,38 ± 2,01	3,33 ± 2,45	3,24 ± 2,27	-0,14 ± 2,13

Peningkatan rerata skor EHS dan IIEF-5 dari sebelum terapi ke sesudah terapi baik

pada kelompok kontrol maupun perlakuan ditunjukkan pada tabel 2. Hasil dari tabel 3

menunjukkan bahwa kadar hs-CRP pada kelompok kontrol mengalami penurunan dari *pre* ke *mid*-terapi, namun terjadi peningkatan dari *mid* ke *post*-terapi. Kadar hs-CRP pada kelompok perlakuan mengalami peningkatan dari *pre* ke *mid*-terapi namun terjadi penurunan dari *mid* ke *post*-terapi.

Pada penelitian ini dilakukan uji komparasi antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Sebelum dilakukan uji komparasi, akan dilakukan uji normalitas

Shapiro-Wilk pada parameter usia, usia pasangan, usia pernikahan, durasi mengalami disfungsi ereksi, lingkaran perut, dan indeks massa tubuh subjek penelitian. Data skor EHS dan skor kuesioner IIEF-5 beserta hasil perhitungan delta EHS dan delta IIEF-5 merupakan jenis data ordinal sehingga uji normalitas tidak dilakukan pada data tersebut. Uji normalitas pada data hs-CRP dilakukan dengan metode *Shapiro-Wilk* sesuai tabel 4.

Tabel 4. Uji normalitas karakteristik subjek penelitian

Karakteristik Data	p	
	Kontrol	Perlakuan
Usia	0,097	0,774
Usia Pasangan	0,163	0,095
Usia Pernikahan	0,571	0,950
Durasi Mengalami DE	0,004	0,011
Lingkaran Perut	0,869	0,375
IMT	1,000	0,543

Hasil uji normalitas data yang memiliki distribusi normal terdapat pada parameter usia, usia pasangan, usia pernikahan, lingkaran perut, dan indeks massa tubuh subjek penelitian,

sedangkan parameter durasi mengalami disfungsi ereksi tidak berdistribusi normal baik pada kelompok kontrol maupun perlakuan.

Tabel 5 Hasil uji normalitas kadar hs-CRP

Subjek Penelitian	p			
	<i>Pre</i>	<i>Mid</i>	<i>Post</i>	Delta
Kontrol	0,937	0,214	0,087	0,509
Perlakuan	0,155	0,014	0,093	0,993
Total	0,123	0,001	0,008	0,968

Tabel 5 menunjukkan bahwa sebagian besar data kadar hs-CRP berdistribusi normal karena memiliki nilai p diatas 0,05 kecuali pada

mid-terapi kelompok perlakuan dan *mid*-terapi serta *post*-terapi pada kelompok total.

Tabel 6 Uji komparasi dalam kelompok

Kelompok	Parameter Klinis			Parameter Laboratoris						
	Skor IIEF-5		p	Skor EHS			hs-CRP (mg/L)			
	Pre	Post		Pre	Post	p	Pre	Mid	Post	p
Kontrol	16,5 (9-21)	21 (9-25)	0,004	2 (1-3)	3 (1-4)	0,004	3,30 ± 1,69	2,72 ± 1,38	3,67 ± 2,50	0,098
Perlakuan	15,5 (10-20)	23,5 (14-25)	0,001	2 (1-3)	4 (3-4)	0,001	3,44 ± 2,31	3,85 ± 3,05	2,87 ± 2,08	0,751

Uji komparasi *pre* dan *post*-terapi pada kelompok kontrol dan perlakuan untuk data IIEF-5 dan EHS menggunakan uji *Wilcoxon*. Uji komparasi data hs-CRP *pre*, *mid* dan *post*-

terapi menggunakan uji *Repeated Measures Anova* pada kelompok kontrol sedangkan pada kelompok perlakuan menggunakan uji *Friedman*.

Tabel 7 Uji komparasi antar kelompok terhadap perhitungan selisih data *pre* dan *post*-terapi

Parameter	Kelompok Kontrol	Kelompok Perlakuan	p
Nilai tengah delta IIEF-5	4 (0-11)	7 (3-15)	0,047
Nilai tengah delta EHS	1 (0-2)	2 (1-2)	0,032
Rerata delta hs-CRP	0,36 ±	-0,57 ±	0,271
	1,52	2,51	

Uji komparasi antar kelompok dilakukan menggunakan selisih data (delta) antara *pre* dan *post*-terapi pada parameter IIEF-5, EHS, dan hs-CRP. Uji komparasi antar kelompok untuk parameter delta IIEF-5 dan EHS dilakukan dengan menggunakan uji *Mann-Whitney*. Uji komparasi antar kelompok untuk

parameter delta hs-CRP dilakukan dengan menggunakan uji t-2 sampel bebas karena data berdistribusi normal.

Analisis tambahan dilakukan untuk menilai hasil terapi. Nilai RR dihitung berdasarkan tabel kontingensi terapi dan hasil terapi

Tabel 8 Tabel kontingensi terapi dan hasil terapi

Terapi	Hasil Terapi			Insidens Kumulatif
	hs-CRP > 3 mg/L	hs-CRP < 3 mg/L	Total	
Kombinasi (Tadalafil + Li- ESWT)	a 4	b 10	a+b 14	Y=a/(a+b) 0,286
Monoterapi Tadalafil	c 6	d 6	c+d 12	X=c/(c+d) 0,5

Risiko yang terjadi dapat dihitung dengan nilai *Relative Risk* (RR), yaitu dengan membandingkan insidens kumulatif terapi kombinasi (tadalafil dan Li-ESWT) dengan insidens kumulatif monoterapi (tadalafil). Nilai RR yang didapatkan sebesar 0,572.

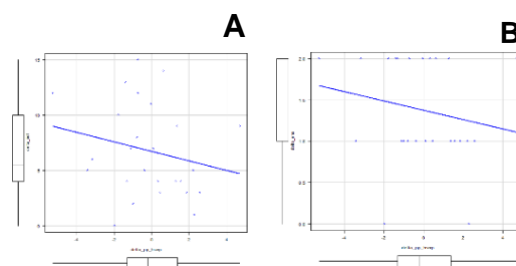
Uji korelasi dilakukan untuk mencari hubungan antara penurunan kadar hs-CRP dengan peningkatan skor IIEF-5 dan EHS. Uji korelasi ini dilakukan dengan menggunakan uji korelasi *Spearman*.

Tabel 9 Uji korelasi delta hs-CRP dengan delta IIEF-5

Parameter	Delta	Delta skor	p
	hs-CRP	kuesioner IIEF-5	
Rerata atau Nilai tengah	-0,14 ± 2,13	5,5 (0-15)	0,226

Tabel 10 Uji korelasi delta hs-CRP dengan delta EHS

Parameter	Delta hs-CRP	Delta EHS	p
Rerata atau Nilai tengah	-0,14 ± 2,13	1 (0-2)	0,269



Gambar 1 Hasil uji korelasi delta hs-CRP dengan delta IIEF-5 dan delta EHS

- A. Korelasi delta hs-CRP dengan delta IIEF-5
- B. Korelasi delta hs-CRP dengan delta EHS

Disfungsi ereksi adalah salah satu penyakit umum pada pria dan sering dikaitkan dengan komorbiditas yang berhubungan dengan usia⁸. Berbagai macam komorbiditas dimiliki oleh subjek penelitian. Diabetes mellitus, hipertensi, dislipidemia, dan kebiasaan merokok adalah komorbiditas yang paling

banyak dimiliki oleh subjek penelitian. Hal ini dapat dilihat pada tabel 1. Beberapa pilihan terapi tersedia untuk penanganan penyakit ini. Banyak pasien memilih terapi obat oral sebagai terapi disfungsi ereksi¹⁰. Terapi oral disfungsi ereksi menggunakan PDE-5i, salah satunya adalah Tadalafil. Terapi dengan PDE-5i

menyebabkan relaksasi otot polos dan meningkatkan aliran darah sehingga menyebabkan ereksi penis ⁷.

Terapi disfungsi ereksi yang akhir-akhir ini mulai banyak dilakukan penelitian adalah dengan menggunakan modalitas gelombang kejut dengan intensitas rendah, atau lebih dikenal dengan nama *Low Intensity-Extracorporeal Shockwave Therapy* (Li-ESWT). Belum ada protokol terapi definitif untuk penggunaan modalitas ini ⁸, namun sudah ada penelitian-penelitian terdahulu yang menggunakan terapi ini dengan berbagai protokol yang digunakan dan hasil *outcome* yang dinilai. Terapi dengan modalitas ini dapat memicu regenerasi jaringan, pembentukan pembuluh darah baru dan meningkatkan fungsi endotel ¹¹.

Uji komparasi dilakukan untuk membandingkan keadaan awal sebelum terapi pada data skor IIEF-5, skor EHS dan kadar hs-CRP antar kelompok. Uji komparasi yang digunakan untuk menguji data skor IIEF-5 dan skor EHS *pre*-terapi adalah uji *Mann-Whitney*, sedangkan uji yang dipakai untuk menguji data hs-CRP *pre*-terapi adalah uji t-2 sampel bebas.

Tabel 2 menunjukkan bahwa nilai tengah skor IIEF-5 *pre*-terapi adalah 16,5 pada kelompok kontrol dan 15,5 pada kelompok perlakuan. Skor IIEF-5 *pre*-terapi pada kelompok kontrol lebih baik daripada kelompok perlakuan. Nilai tengah skor EHS *pre*-terapi adalah 2 pada kedua kelompok. Nilai tengah rerata hs-CRP *pre*-terapi adalah 3,30 pada kelompok kontrol dan 3,44 pada kelompok perlakuan. Hal ini dapat dilihat pada tabel 3.

Hasil uji komparasi data skor IIEF-5, skor EHS dan kadar hs-CRP antar kelompok *pre*-terapi menunjukkan hasil yang tidak bermakna secara statistik ($p=0,716$, $p=0,573$,

$p=0,866$). Hal ini menggambarkan bahwa tidak didapatkan perbedaan kondisi *pre*-terapi pada kedua kelompok terhadap parameter tersebut.

Phosphodiesterase-5 (PDE-5) *inhibitor* tadalafil dapat diberikan *on demand* (5-20 mg) atau sekali sehari (2,5–5 mg) untuk mengobati disfungsi ereksi ¹². Penggunaan harian tadalafil dengan dosis 2,5 mg, 5 mg, dan 10 mg memiliki efek yang baik dan dapat ditoleransi dengan baik pada populasi umum disfungsi ereksi ¹³. Pada penelitian ini, kelompok kontrol mendapatkan terapi tadalafil dengan dosis 2,5 mg yang diminum setiap hari selama 4 minggu.

Skor IIEF-5 *post*-terapi pada kelompok kontrol mengalami peningkatan secara signifikan yaitu dari 16,5 menjadi 21 dengan $p=0,004$. Skor EHS *post*-terapi pada kelompok kontrol juga mengalami peningkatan secara signifikan yaitu dari 2 menjadi 3 dengan $p=0,004$. Kadar hs-CRP pada kelompok kontrol mengalami penurunan dari *pre*-terapi (3,30 mg/L) ke *mid*-terapi (2,72 mg/L) dan mengalami peningkatan dari *mid*-terapi (2,72 mg/L) ke *post*-terapi (3,67 mg/L), namun hal ini tidak bermakna secara statistik ($p=0,098$).

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kualitas ereksi yang dinilai dari skor IIEF-5 dan skor EHS dengan terapi tadalafil 2,5 mg yang diminum setiap hari selama 4 minggu. Perbaikan klinis DE dengan terapi tadalafil 2,5 mg *once daily* seperti yang didapat dari hasil penelitian terdahulu ^{13,14}. Penelitian terdahulu juga menunjukkan bahwa terapi tadalafil sekali sehari 2,5 mg hingga 5 mg tidak secara signifikan mengurangi hsCRP ¹³. Penelitian oleh Hatzichristou *et al* ini sejalan dengan penelitian ini dimana tidak didapatkan perubahan kadar hs-CRP yang bermakna secara statistik.

Terapi Li-ESWT memicu revaskularisasi dan mengembalikan fungsi pembuluh darah. Li-ESWT juga mengaktifkan pelepasan faktor angiogenik untuk memicu neovaskularisasi dan meningkatkan hemodinamik¹⁵. Pada penelitian ini, kelompok perlakuan mendapatkan terapi tadalafil dengan dosis 2,5 mg yang diminum setiap hari dan terapi Li-ESWT sesuai protokol penelitian ini dua kali seminggu selama 4 minggu.

Skor IIEF-5 *post*-terapi pada kelompok perlakuan mengalami peningkatan secara signifikan yaitu dari 15,5 menjadi 23,5 dengan $p=0,001$. Skor EHS *post*-terapi pada kelompok perlakuan juga mengalami peningkatan secara signifikan yaitu dari 2 menjadi 4 dengan $p=0,001$. Kadar hs-CRP pada kelompok perlakuan mengalami peningkatan dari *pre*-terapi (3,44 mg/L) ke *mid*-terapi (3,85 mg/L) dan mengalami penurunan dari *mid*-terapi (3,85 mg/L) ke *post*-terapi (2,87 mg/L), namun hal ini tidak bermakna secara statistik ($p=0,751$).

Terapi Li-ESWT dapat meningkatkan fungsi ereksi, baik dari skor IIEF maupun EHS^{15,16}. Hal ini sejalan dengan penelitian ini dimana pada penelitian ini didapatkan peningkatan kualitas ereksi yang signifikan pada kelompok perlakuan yang mendapat terapi tadalafil dan Li-ESWT sesuai protokol penelitian. Penelitian ini adalah penelitian pertama yang menggunakan terapi Li-ESWT untuk menilai kadar hs-CRP pada pasien disfungsi ereksi.

Kadar hs-CRP pada kelompok perlakuan mengalami peningkatan dari *pre* ke *mid*-terapi, hal ini mungkin disebabkan oleh terapi Li-ESWT yang menyebabkan terjadinya mikrotrauma sehingga kadar hs-CRP meningkat^{5,17}. Kadar hs-CRP dari *mid* ke *post*-terapi mengalami penurunan, hal ini mungkin dikarenakan telah terjadi proses

neovaskularisasi.

Terapi Li-ESWT juga meningkatkan respons terhadap obat PDE-5i pada pasien non responden PDE-5i sehingga mengakibatkan peningkatan fungsi ereksi¹⁵. Terapi kombinasi pada kelompok ini kemungkinan memiliki efek yang saling mendukung dalam memperbaiki fungsi ereksi pada subjek penelitian.

Perbandingan efektivitas terapi antara kelompok kontrol dan perlakuan menggunakan selisih perhitungan (delta) data *post* dan *pre*-terapi pada kedua kelompok yang kemudian dilakukan uji komparasi. Delta skor IIEF-5 dan delta skor EHS diuji menggunakan uji *Mann-Whitney*, sedangkan delta hs-CRP menggunakan uji t-2 sampel bebas.

Data tabel 7 menunjukkan kualitas ereksi dilihat dari delta skor IIEF-5 dan delta skor EHS memiliki perbedaan yang bermakna secara statistik ($p=0,047$ dan $p=0,032$) antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan memiliki peningkatan yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol. Rerata delta hs-CRP menunjukkan bahwa kelompok perlakuan memiliki penurunan kadar hs-CRP lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol meskipun tidak bermakna secara statistik ($p=0,271$). Hal ini menunjukkan bahwa terapi kombinasi Li-ESWT dan tadalafil lebih baik dibandingkan terapi tadalafil saja dalam memperbaiki fungsi ereksi.

Peningkatan fungsi ereksi tidak diikuti oleh penurunan kadar hsCRP yang bermakna. Penelitian sebelumnya oleh Lee *et al*, menunjukkan hasil yang berbeda, yaitu terjadi penurunan kadar hs-CRP dengan pemberian tadalafil 5 mg sekali sehari selama 12 minggu. Pada penelitian ini, penurunan kadar hs-CRP tidak bermakna bisa saja disebabkan oleh karena komorbid subjek yang mungkin tidak

terkontrol sehingga proses inflamasi yang terjadi lebih berat. Hal lainnya bisa saja karena respons subjek terhadap terapi tadalafil yang buruk.¹⁸ Penelitian Jamaluddin *et al*, menemukan bahwa pasien dengan DE non vaskulogenik merespons tadalafil lebih baik dibandingkan DE vaskulogenik.

Penelitian Jamaluddin *et al*, juga menunjukkan bahwa kadar hs-CRP tidak mempunyai *predictive value* dalam menilai respons terapi tadalafil pada pasien DE. Dengan demikian hs-CRP tidak bisa digunakan untuk menilai keberhasilan terapi DE pada pasien yang diterapi dengan PDE-5i.

Hasil akhir yang diharapkan dari pemberian terapi pada subjek penelitian adalah terjadinya penurunan kadar hs-CRP yang merupakan penanda inflamasi, sedangkan risiko (hasil yang tidak diinginkan) yang mungkin terjadi selama pemberian terapi adalah peningkatan kadar hs-CRP. Kadar hs-CRP <1 mg/L mencerminkan status inflamasi sistemik yang rendah. Kadar antara 1 dan 3 mg /L mengindikasikan risiko vaskular sedang, sedangkan kadar >3 mg/L mengindikasikan risiko vaskular yang lebih tinggi¹⁹.

Analisis tambahan dilakukan untuk menilai hasil terapi. Tabel 8 menunjukkan bahwa pada kelompok yang mendapatkan monoterapi, hasil hs-CRP >3 mg/L pada *pre-test* terjadi pada 7 dari 12 subjek (58,3%) sedangkan pada *post-test* terjadi pada 6 dari 12 subjek (50%). Pada kelompok yang mendapatkan terapi kombinasi, pada *pre-test* terjadi pada 7 dari 14 subjek (50%) sedangkan pada *post-test* terjadi pada 4 dari 14 subjek (28,6%). *Outcome* yang diharapkan terjadi pada 6 dari 12 subjek (50%) pada kelompok yang mendapatkan monoterapi dan 10 dari 14 subjek (71,4%) pada kelompok yang mendapatkan

terapi kombinasi. Hal ini menggambarkan bahwa *outcome* yang diharapkan lebih banyak terjadi pada kelompok yang mendapatkan terapi tambahan Li-ESWT.

Nilai RR 0,572 dapat diartikan bahwa subjek dengan terapi kombinasi akan mendapatkan kemungkinan terjadinya kadar hs-CRP > 3 mg/L sebesar 0,572 kali dibandingkan dengan subjek yang hanya mendapatkan monoterapi. Hal ini berarti bahwa terapi kombinasi dapat mengurangi risiko peradangan sebesar 1,75 kali dibandingkan dengan yang hanya mendapatkan monoterapi. Pada kelompok perlakuan, kadar hs-CRP sempat > 3 mg/L, namun hal ini bersifat sementara. Dengan demikian, peradangan yang ditimbulkan oleh terapi Li-ESWT dianggap tidak membahayakan dan tidak meningkatkan risiko *cardio vascular event*.

Tabel 9 dan 10 menunjukkan hasil uji korelasi delta hs-CRP dengan delta IIEF-5 dan delta hs-CRP dengan delta EHS. Uji korelasi yang dilakukan adalah uji *Spearman* untuk melihat hubungan parameter tersebut.

Gambar 1 menunjukkan bahwa terdapat korelasi negatif antara delta hs-CRP dengan delta skor IIEF-5 dan delta skor EHS. Hal ini dapat diartikan bahwa jika terdapat kenaikan skor IIEF dan EHS maka kadar hs-CRP akan semakin kecil.

Uji korelasi antara delta hs-CRP dengan delta skor IIEF-5 memiliki nilai $p=0,226$. Uji korelasi antara delta hs-CRP dengan skor EHS memiliki nilai $p=0,269$. Kedua uji korelasi ini tidak memiliki kemaknaan secara statistik.

Hal ini menggambarkan bahwa kadar hs-CRP merupakan prediktor lemah dalam memantau perkembangan terapi disfungsi ereksi. Pemeriksaan hs-CRP memiliki kelemahan yaitu kadarnya dapat dipengaruhi

oleh perubahan kondisi pada tubuh pasien. Kondisi tersebut antara lain karena inflamasi, bakteremia atau sepsis, trauma, tindakan operasi, luka bakar, nekrosis jaringan dan kanker^{5,20}

KESIMPULAN

Pemberian monoterapi dan terapi kombinasi tidak dapat menurunkan kadar hs-

CRP secara konsisten. Pemberian terapi kombinasi *PDE-5 Inhibitor* dengan modalitas *Li-ESWT* mampu meningkatkan fungsi ereksi lebih baik dibandingkan monoterapi *PDE-5 Inhibitor* namun tidak dapat menurunkan kadar hs-CRP lebih banyak dibandingkan monoterapi. Tidak ada hubungan antara penurunan kadar hs-CRP dengan peningkatan nilai IIEF-5 dan EHS.

REFERENSI

1. Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori AM, Goldfarb S, et al. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Dec;2(1):1–20.
2. Bouloukaki I, Papadimitriou V, Sofras F, Mermigkis C, Moniaki V, Siafakas NM, et al. Abnormal Cytokine Profile in Patients with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome and Erectile Dysfunction. *Mediators of Inflammation*. 2014;2014:1–7.
3. Pastuszak AW. Current Diagnosis and Management of Erectile Dysfunction. *Curr Sex Health Rep*. 2014 Sep;6(3):164–76.
4. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Natali M, Gareri P, Spera G. Endothelial dysfunction and erectile dysfunction in the aging man: ED3 in the elderly man. *International Journal of Urology*. 2010 Jan;17(1):38–47.
5. Lee JW, Park HJ, Park NC. Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels and Response to 5 mg Tadalafil Once Daily in Patients With Erectile Dysfunction and Diabetes. *Korean J Urol*. 2013;54(12):858.
6. Shigehara K, Konaka H, Ijima M, Nohara T, Narimoto K, Izumi K, et al. The correlation between highly sensitive C-reactive protein levels and erectile function among men with late-onset hypogonadism. *The Aging Male*. 2016 Oct;19(4):239–43.
7. Peng Z, Yang L, Dong Q, Wei Q, Liu L, Yang B. Efficacy and Safety of Tadalafil Once-a-Day versus Tadalafil On-Demand in Patients with Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Urol Int*. 2017;99(3):343–52.
8. Eryilmaz R, Kaplan Ş, Aslan R, Demir M, Taken K. Comparison of focused and unfocused ESWT in treatment of erectile dysfunction. *The Aging Male*. 2019 May 8;1–4.
9. Weisell RC. Body mass index as an indicator of obesity. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2002 Dec;11(s8):S681–4.
10. Irwin GM. Erectile Dysfunction. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2019 Jun;46(2):249–55.
11. Fode M, Russo GI, Verze P. Therapeutic areas of Li-ESWT in sexual medicine other than erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2019 May;31(3):223–30.
12. Porst H, Brock GB, Kula K, Moncada I, Montorsi F, Basson BR, et al. Effects of Once-Daily Tadalafil on Treatment Satisfaction, Psychosocial Outcomes, Spontaneous Erections, and Measures of Endothelial Function in Men With Erectile Dysfunction But Naive to Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. *Journal of Andrology*. 2012 Nov 1;33(6):1305–22.
13. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E, Buvat J, Brock GB, Spera G, et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabetic Med*. 2008 Feb;25(2):138–46.
14. Porst H, Gacci M, Büttner H, Henneges C, Boess F. 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. *European Urology*. 2014 Feb;65(2):455–64.
15. Liu M-C, Chang M-L, Wang Y-C, Chen W-H, Wu C-C, Yeh S-D. Revisiting the Regenerative Therapeutic Advances Towards Erectile Dysfunction. *Cells*. 2020 May 19;9(5):1250.
16. Brunckhorst O, Wells L, Teeling F, Muir G, Muneer A, Ahmed K. A systematic review of the long-term efficacy of low-intensity shockwave therapy for vasculogenic erectile dysfunction. *Int Urol Nephrol*. 2019 May;51(5):773–81.
17. Gruenwald I, Appel B, Kitrey ND, Vardi Y. Shockwave treatment of erectile dysfunction. *Therapeutic Advances in Urology*. 2013 Apr;5(2):95–9.
18. Jamaluddin, Bansal M, Srivastava GK, Gupta NP. Role of Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein as a Predictor of Therapeutic Response to Tadalafil in Patients With Erectile Dysfunction: A Prospective Observational Study. *The Journal of Sexual Medicine*. 2019 Dec;16(12):1912–21.
19. Ridker PM. A Test in Context. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 Feb;67(6):712–23.
20. Pramesemara IGN, Marthasari RS, Octarina R, Silalahi ARS, Hartono J, Tanojo TD. Administration of sildenafil citrate not able to reduced hs-CRP on erectile dysfunction patient at Doctor Soetomo Hospital,

Surabaya, Indonesia. Intisari Sains Medis [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2020 Jul 15];10(2). Available from: <https://isainsmedis.id/index.php/ism/article/view/410>