

**KADAR GULA DARAH DAN KADAR HORMON
TESTOSTERON PADA PRIA PENDERITA DIABETES
MELITUS**

**HUBUNGANNYA DENGAN DISFUNGSI SEKSUAL
DAN PERBEDAANNYA DENGAN YANG TIDAK MENGALAMI
DISFUNGSI SEKSUAL**

***BLOOD GLUCOSE AND TESTOSTERONE HORMONE LEVELS IN
MEN DIABETES MELLITUS PATIENT***

***The Correlation With Sexual Dysfunction and Difference With Not Sexual
Dysfunction***



Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana S-2**

Magister Ilmu Biomedik

**Agus Rachmadi
NIM. G4A004001**

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2008**

TESIS

KADAR GULA DARAH DAN KADAR HORMON TESTOSTERON PADA PRIA PENDERITA DIABETES MELITUS HUBUNGANNYA DENGAN FUNGSI SEKSUAL DAN PERBEDAANNYA DENGAN YANG TIDAK MENGALAMI DISFUNGSI SEKSUAL

Disusun oleh

Agus Rachmadi
NIM. G4A004001

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 10 Setember 2008
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama,

Pembimbing Kedua,

Prof. Dr. Lisyani Suromo, Sp.PK (K)
NIP. 130 354 869

Dr. H. A. Zulfa Juniarto, M.Si.Med. Sp.And.
NIP. 132 163 896

Mengetahui,
Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana Universitas Diponegoro

Prof. Dr. H. Soebowo, Sp. PA (K)
NIP. 130 352 549

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka

Semarang, 1 September 200

Penulis,

Agus Rachmadi
NIM. G4A004001

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Agus Rachmadi
Tempat / tanggal lahir : Banjarmasin, 10 Agustus 1968
Agama : Islam
Jenis kelamin : Laki-laki
Alamat : Jl. Serai No. 24 RT 01/02 Banjarbaru Kalsel

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN Kemboja Tanjung : lulus tahun 1980
2. SMPN 2 Tanjung : lulus tahun 1983
3. SMAN 3 Banjarmasin : lulus tahun 1986
4. Akper Banjarmasin : lulus tahun 1989
5. Psikologi Pendidikan-Bimbingan FKIP-UNISKA : lulus tahun 1999
6. D-IV Keperawatan Medikal Bedah UNDIP : lulus tahun 2000
7. Magister Ilmu Biomedik- UNDIP : 2004 – sekarang

C. Riwayat Pekerjaan

1. 1990 – sekarang : Pengajar tetap Politekkes/keperawatan Banjarbaru
2. 1995 – 2003 : Pengajar tidak tetap Akper Suaka Insan Banjarmasin
3. 1999 - 2000 : Pengajar tidak tetap Akademi Kebidanan Banjarmasin
4. 2000 – 2003 : Pengajar tidak tetap Akper Intan Martapura
5. 2000 – 2003 : Pengajar tidak tetap STIKES Cahaya Bangsa Banjarmasin

D. Riwayat Keluarga

1. Nama ayah : Drs. H. Machlan Sari
2. Nama ibu : Hj. Siti Rochana (Alm)
3. Nama istri : Rahmilah, S.Kep.
4. Nama anak : 1. Muhammad Sajid Julianoor
2. Ahmad Insan Zainal Ilmi

Kata Pengantar

Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala limpahan rahmat, taufik, hidayah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis akhir ini yang berjudul “ Kadar gula darah dan kadar hormon testosteron pada pria penderita diabetes melitus, hubungannya dengan fungsi seksual dan perbedaannya dengan yang tidak mengalami disfungsi seksual “.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

Pertama-tama kepada Prof. Dr. Dr. Susilo Wibowo, M.Med.Sc, Sp. And (K). selaku rektor UNDIP, Prof. Drs. Y. Warilla, MPA, PhD. selaku direktur Program Pascasarjana UNDIP dan Prof. dr. H. Soebowo, Sp.PA(K) selaku ketua Program Studi Ilmu Biomedik UNDIP beserta jajarannya.

Kepada yang terhormat ibu Prof. dr. Lisyani Suromo, Sp.PK(K) dan bapak dr.H. Ahmad Zulfa Juniarto, M.Si.Med. Sp.And. selaku pembimbing karya tulis akhir penulis atas petunjuk, bimbingan, kesabaran serta waktunya sehingga karya tulis akhir ini dapat diselesaikan.

Kepada yang terhormat Prof. Dr. dr. H. Tjahjono, Sp.PA(K),FIAC, Prof. dr. Edi Dharmana, M.Sc, Ph.D, Sp.Park. Prof. Dr.dr. H. Rifki Muslim, Sp.B.Sp.U. dr. Kusmiati D.K. M.Kes., drg. Henry Setyawan Susanto, M.Sc. yang telah memberikan bimbingan, masukan, petunjuk, ilmu dan motivasi selama penulis mengikuti pendidikan dan penulisan karya tulis akhir ini.

Kepada yang terhormat semua dosen di program studi ilmu biomedik yang telah memberikan ilmu dan pengarahannya selama penulis mengikuti pendidikan ini.

Kepada yang terhormat analis GAKY Semarang ibu Farida yang telah banyak membantu dalam pemeriksaan sampel hormon testosteron untuk kepentingan penulisan karya tulis akhir ini, staf akademik biomedik Mbak Nata Sulastri dan Mas Abdul Chaqim pak Dukat yang telah banyak memberikan bantuannya

Kepada yang terhormat Direktur RSUD Ratu Zalecha dr. Suciati, M.Kes. dr. H. Gabriel Taufiq Basri, Sp.PD, dr. Sulistyono Rini, Sp.M, Puspawati, SKM, Ziadatan, A.Md yang telah banyak memberikan bantuan selama penelitian ini berlangsung.

Kepada pasien-pasien yang telah menjadi subjek penelitian atas ketulusan, kesabaran dan kerjasamanya selama proses penelitian karya tulis akhir ini berlangsung.

Ucapan terima kasih secara khusus saya sampaikan kepada orang tua, saudara dan mertua saya tercinta yang telah banyak memberikan bantuan, dorongan moril maupun materiil selama penulis mengikuti proses pendidikan ini.

Ucapan terima kasih juga secara tulus saya persembahkan kepada istriku tercinta dan anak-anakku tersayang yang telah banyak memberikan pengorbanannya baik moril ataupun materiil, penuh pengertian, kesabaran dan cinta kasih untuk memberikan dorongan dan semangat kepada penulis selama perjalanan mengikuti proses pendidikan ini.

Penulis sadar karya tulis akhir ini jauh dari sempurna, untuk itu penulis mengharapkan saran dari pembaca agar karya tulis akhir ini menjadi lebih sempurna.

Akhirnya dalam kesempatan ini penulis mohon maaf sedalam-dalamnya kepada semua pihak bila dalam proses pendidikan dan pembuatan karya tulis akhir ini terdapat kesalahan penulis, semoga rahmat, hidayah dan lindungan-Nya tercurah kepada kita semua.

Semarang, 1 September 2008

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
PERNYATAAN.....	iii
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
ABSTRAK	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang penelitian.....	1
1.2. Rumusan masalah penelitian.....	3
1.3. Tujuan penelitian	4
1.3.1. Tujuan umum.....	4
1.3.2. Tujuan khusus.....	4
1.4. Manfaat penelitian	5
1.4.1. Manfaat keilmuan dan penelitian	5
1.4.2. Manfaat praktis dan pelayanan kesehatan	5
1.5. Keaslian penelitian.....	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	10
2.1. Diabetes melitus	10
2.1.1. Definisi.....	10
2.1.2. Patofisiologi	10
2.1.3. Tipe diabetes melitus.....	13
2.1.4. Kriteria diagnostik diabetes melitus.....	16
2.1.5. Pengaruh diabetes mellitus pada sistem reproduksi dan fungsi seksual pria	17

2.2. Hormon testosteron.....	24
2.2.1. Deskripsi hormon testosteron.....	24
2.2.2. Fungsi hormon testosteron	25
2.2.3. Pengukuran.....	27
2.3. Fungsi seksual pria	27
2.3.1. Gambaran fungsi Seksual Laki-laki	27
2.3.2. Disfungsi seksual.....	31
2.4. Kerangka teori	38
2.5. Kerangka konsep	39
2.6. Keterbatasan dan kesulitan penelitian	40
2.7. Hipotesis	41
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	43
3.1. Rancangan penelitian	43
3.2. Populasi dan sampel penelitian	43
3.2.1. Populasi.....	43
3.2.2. Sampel.....	43
3.3. Bahan dan alat.....	45
3.4. Data yang dikumpulkan	45
3.5. Cara kerja	46
3.6. Variabel penelitian	46
3.7. Definisi operasional	47
3.8. Pengolahan dan analisis data.....	48
3.9. Etika penelitian.....	49
BAB 4. HASIL PENELITIAN	50
4.1. Gambaran umum	50
4.2. Distribusi frekuensi kadar gula darah, hormon testosteron dan fungsi seksual.....	53
4.3. Analisis uji hubungan	55
4.4. Analisis uji beda	58
BAB 5. PEMBAHASAN	61
5.1. Hubungan kadar gula darah dengan hormon testosteron.....	64
5.2. Hubungan kadar gula darah dengan libido	66
5.3. Hubungan kadar gula darah dengan kemampuan ereksi	68
5.4. Hubungan testosteron dengan fungsi seksual	70

BAB 6. SIMPULAN DAN SARAN	72
6.1. Simpulan	72
6.2. Saran	72

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel

1.1. Penelitian diabetes melitus, disfungsi seksual dan hormon testosteron.....	6
4.1. Distribusi frekuensi penderita diabetes melitus berdasarkan kadar gula darah puasa	54
4.2. Distribusi frekuensi penderita diabetes melitus berdasarkan kadar gula darah 2 jam sesudah makan	54
4.3. Distribusi frekuensi penderita diabetes melitus berdasarkan kadar kadar hormon testosteron	54
4.4. Distribusi frekuensi penderita diabetes melitus berdasarkan hambatan libido.....	55
4.5. Distribusi frekuensi penderita diabetes melitus berdasarkan kemampuan ereksi.....	55
4.6. Uji korelasi kadar gula darah puasa dengan kadar hormon testosteron, hambatan libido dan kemampuan ereksi	56
4.7. Uji korelasi kadar gula darah 2 jam sesudah makan dengan kadar hormon testosteron, hambatan libido dan kemampuan ereksi	57
4.8. Uji korelasi kadar hormon testosteron dengan hambatan libido dan kemampuan ereksi	58
4.9. Uji beda kadar gula darah puasa, 2 jam sesudah makan, hormon testosteron pada hambatan libido	59
4.10. Uji beda kadar gula darah puasa, 2 jam sesudah makan, hormon testosteron pada kemampuan ereksi.....	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar

2. 1. Skema patofisiologi gangguan fungsi seksual pada pria penderita Diabetes melitus	37
2. 2. Kerangka teori	38
2. 3. Kerangka konsep	39
4.1. Histogram frekuensi usia penderita dalam katagori	50
4.2. Histogram frekuensi lama menderita diabetes mellitus.....	51
4.3. Prosentase keteraturan minum obat anti diabetes penderita diabetes Melitus.....	51
4.4. Histogram frekuensi tingkat pendidikan penderita.....	52
4.5. Prosentasi jenis pekerjaan penderita.....	52
4.6. Histogram frekuensi penghasilan penderita per bulan.....	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran

1. Surat Pernyataan (*Informed Consent Responden Penelitian*)
2. Lembar Pengkajian Fungsi Seksual
3. Hasil perhitungan statistik
4. Data responden penelitian dan variabel penelitian
5. Data kadar gula darah puasa, 2 jam PP, testosteron, hambatan libido dan Kemampuan ereksi berdasarkan karakteristik penderita.
6. Surat permohonan ijin penelitian universitas Diponegoro program studi Magister ilmu biomedik No. 120/J07.4/MIB/AK/2006 perihal permohonan ijin penelitian an. Agus Rachmadi
7. Surat Direktur RSUD Ratu Zalecha No. 800/676/RSUD-RZ perihal ijin Penelitian an. Agus Rachmadi
8. *Ethical clearance* No. 83/EC/FK/RSDK/2006 komisi etik penelitian FK Undip dan RS dr. Kariadi Semarang an. Agus Rachmadi
9. *Copy informed consent* peserta penelitian

Abstrak

Latar belakang : Diabetes melitus sering mempengaruhi potensi seksual pria. Sekitar 50 % pasien diabetes pria mengalami disfungsi ereksi dan 30 % penurunan libido, salah satunya disebabkan menurunnya kadar testosteron.

Tujuan : Membuktikan hubungan kadar gula darah, hormon testosteron dan fungsi seksual pada pasien pria diabetes melitus dan mengetahui perbedaan kadar gula darah, hormon testosteron pada pasien yang mengalami dan yang tidak mengalami disfungsi seksual.

Design penelitian : Observasional analitik dengan pendekatan belah lintang diteliti pada 40 pria diabetes melitus tipe 2 dengan usia 20-25 tahun, beristri dan aktif secara seksual, tensi \leq 139/89 mmHg, bebas penyakit sistemik, tidak terdapat gangguan psikis. Gula darah diperiksa dengan metode *glucose oxidase*, testosteron ; *radioimmunoassay*, hambatan libido ; *ISD Quiz*, kemampuan ereksi ; *IIEF-5*, *screening* depresi ; SRDS, retinopati ; *ophthalmoscopy*, dan data demografi umur, lama menderita, pendidikan, pekerjaan, penghasilan dan keteraturan minum obat dengan kuesioner tertutup.

Analisis statistik : Univariat, uji korelasi *Spearman's rho* dan uji t sampel tidak berpasangan dengan α 0,005.

Hasil : Uji korelasi menunjukkan hubungan signifikan antara kadar gula darah puasa dengan : testosteron ($r=-0,536, p=0,001$), hambatan libido ($r=0,462, p=0,003$), kemampuan ereksi ($r=-0,536, p=0,000$), ada hubungan gula darah 2 jam *pp* dengan : testosteron ($r=0,514, p=0,001$), hambatan libido ($r=0,412, p=0,008$), kemampuan ereksi ($r=-0,481, p=0,002$), ada hubungan kadar testosteron dengan : hambatan libido ($r=-0,585, p=0,000$), kemampuan ereksi ($r=0,550, p=0,000$). Uji t menunjukkan perbedaan rerata signifikan antara gula darah puasa dengan : hambatan libido ($p=0,000$), kemampuan ereksi ($p=0,000$), antara gula darah 2 jam *pp* dengan : hambatan libido ($p=0,036$), kemampuan ereksi ($p=0,005$), antara testosteron dengan : hambatan libido ($p=0,000$), kemampuan ereksi ($p=0,000$).

Simpulan : Ada hubungan antara kadar gula darah, hormon testosteron dengan fungsi seksual dan ada perbedaan kadar gula darah dan hormon testosteron antara penderita yang mengalami disfungsi seksual dengan yang tidak mengalami disfungsi seksual.

Kata Kunci : Diabetes melitus, gula darah, testosteron, hambatan libido, disfungsi ereksi

Abstract

Background : Diabetes mellitus often cause bad effect to potencies of men sexual. About 50 % men diabetes patient's experienced erection dysfunction and 30 % experience libido descent, on of them cause of descending testosterone levels.

Aim : Gave evidence correlation among blood glucose, testosterone hormone level and sexual function in men patient with diabetes mellitus and to know differential between blood glucose, testosterone hormone on the patient who experienced sexual dysfunction and not experienced it.

Research design : Analitic observation by cross sectional approach, study in 40 men, diabetes mellitus type 2 for 20-25 years old, married and sexually active, blood pressure \leq 139/89 mmHg, free from systemic disease, not contained psychologics disturbance. Blood glucose inspected by glucose oxidase method, testosterone ; radioimmunoassay, libido inhibited ; ISD Quiz, erection ability ; IIEF-5, screening depression ; SRDS, retinopathy ; ophthalmoscopy, and demography data ;age, suffered period, education, occupation, earning and regularity to take medicine by close questionnaire.

Statistic Analysis : Univariat, correlation test of Spearmen's rho.and t test sampling not paired with α 0,005.

Result : Correlation test show the significant correlation between fasting blood glucose level with testosterone ($r=-0,536,p=0,001$),libido inhibited ($r=0,462,p=0,003$) erection ability ($r=-0,536,p=0,000$), present correlation between blood glucose 2 hour postprandial with testosterone level ($r=0,514,p=0,001$), libido inhibited ($r=0,412,p=0,008$), erection ability ($r=-0,481,p=0,002$), there are correlation between testosterone level and libido inhibited ($r=-0,585, p=0,000$), erection ability ($r=0,550,p=0,000$). t test showed significant mean difference among fasting blood glucose with libido inhibited ($p=0,000$), with erection ability ($p=0,000$), among blood glucose 2 our pp with libido inhibited ($p=0,036$) with erection ability ($p=0,005$), among testosterone with libido inhibited ($p=0,000$), with erection ability ($p=0,00$).

Conclusion : Significant correlation between blood glucose, testosterone hormone level by sexual function and significant difference blood glucose and testosterone hormone level between patient who experienced and who not experienced sexual dysfunction.

Keyword : Diabetes mellitus, blood glucose, testosterone, libido inhibited, erection dysfunction.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang penelitian

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme kronik yang kompleks karena berkurangnya hormon insulin baik absolut atau relatif yang menimbulkan kelainan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak ditandai dengan hiperglikemia dan glukosuria serta berkembangnya komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular dan pada masalah kesehatan reproduksi menimbulkan pengaruh buruk terhadap kesuburan dan potensi seksual pada laki-laki¹.

Diabetes diketahui sebagai penyebab berbagai masalah medis, psikologis dan seksual². Kegagalan fungsi seksual (disfungsi seksual) pada laki-laki sering ditemukan sebagai komplikasi diabetes lanjut. Pada laki-laki disfungsi seksual ini dapat berupa menurunnya libido (kegairahan/dorongan/ketertarikan seksual) dan disfungsi ereksi atau kesulitan ereksi^{3,4}.

Disfungsi ereksi dilaporkan sekitar 50 % terjadi pada laki-laki diabetes dan frekuensi disfungsi ereksi pada penderita diabetes meningkat 25 % di atas usia 35 tahun dan 70 % sesudah usia 60 tahun⁵, serta 30 % penderita diabetes mengalami penurunan libido⁶.

Pada sebuah penelitian pada laki-laki diabetes melitus, keberadaan komplikasi secara nyata merupakan prediktor disfungsi seksual dan secara nyata pula berhubungan dengan menurunnya kegairahan seksual, pada wanita dengan diabetes melitus disfungsi seksual lebih terkait dengan faktor psikologis (depresi, kelelahan dalam penyesuaian diri dengan keadaan diabetes melitus). Tidak ditemukan hubungan bermakna antara

komplikasi diabetes melitus dengan disfungsi seksual dan pada wanita penurunan lubrikasi vagina sering tidak disadari merupakan akibat komplikasi neuropati sehingga hal ini jarang dilaporkan² dan dengan demikian lebih sulit untuk diteliti.

Para ahli belum menjelaskan secara rinci bagaimana diabetes menyebabkan disfungsi seksual pada laki-laki. Beberapa teori menjelaskan bahwa diabetes melitus menyebabkan perubahan pada sistem saraf perifer dan komponen otonom, terganggunya aliran darah ke kavernosum, faktor psikososial seperti pandangan terhadap penyakitnya sebagai masalah kronik, takut akan komplikasi, depresi, kelelahan, keterbatasan dalam gaya hidup yang berkontribusi dengan terjadinya dorongan seksual yang rendah dan disfungsi ereksi⁷⁻⁹. Konsensus pengelolaan diabetes melitus di Indonesiapun menyatakan prevalensi disfungsi ereksi pada penderita diabetes mellitus yang diderita lebih dari 10 tahun cukup tinggi dan sebagai akibat neuropati otonom, angiopati dan problem psikis¹⁰.

Disfungsi seksual disebabkan banyak faktor, salah satunya disebabkan menurunnya kadar hormon testosteron yang berperan dalam mengatur perilaku seksual^{7,11} tetapi pada satu penelitian, lebih menekankan dorongan seksual (libido) disebabkan oleh *dopaminergic, adrenergic receptors*, Penelitian lainnya juga menganggap hormon tetosteron tidak esensial dalam proses ereksi, dan ada juga yang mengatakan bahwa ereksi penis disebabkan *oxytocin*¹¹.

Pada penelitian yang dilakukan terhadap tikus oleh Sukawan UY, ditemukan bahwa berat testis tikus diabettes melitus berkurang secara bermakna dibandingkan dengan tikus yang tidak mengalami diabetes mellitus yang menyebabkan gangguan seksualitas dan derajat fertilitas¹².

Testis adalah organ seks pria yang berfungsi salah satunya menghasilkan hormon testosteron. Fungsi dari hormon testosteron ini diantaranya adalah mengatur perilaku kejantanan, memicu kegairahan seksual, membantu terjadinya dan pemeliharaan ereksi pada penis¹¹⁻¹³.

Berdasarkan uraian di atas, maka penulis bermaksud melakukan penelitian apakah benar ada hubungan antara kadar gula darah, kadar hormon testosteron pada penderita diabetes melitus dengan fungsi seksual dalam hal libido dan kemampuan ereksi penis serta apakah ada perbedaan antara kadar hormon testosteron pada penderita diabetes melitus yang tidak mengalami disfungsi seksual dengan yang mengalami disfungsi seksual.

1.2. Rumusan masalah penelitian

Berdasarkan latar belakang dan identifikasi masalah, maka dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut “bagaimana hubungan kadar gula darah, kadar testosteron dengan fungsi seksual pada pria penderita diabetes melitus dan apakah ada perbedaan kadar gula darah dan kadar testosteron pada pria penderita diabetes melitus yang tidak mengalami disfungsi seksual dengan yang mengalami disfungsi seksual ?”

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Untuk mengetahui hubungan kadar gula darah dan kadar hormon testosteron dengan fungsi seksual pada pria penderita diabetes melitus, serta mengetahui perbedaan kadar hormon testosteron penderita diabetes melitus

yang mengalami disfungsi seksual dengan yang tidak mengalami disfungsi seksual.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1.3.2.1. Mendeskripsikan keadaan kadar gula darah pada pria penderita diabetes melitus.
- 1.3.2.2. Mendeskripsikan keadaan kadar hormon testosteron pria penderita diabetes melitus.
- 1.3.2.3. Mendeskripsikan keadaan libido pada pria penderita diabetes melitus.
- 1.3.2.4. Mendeskripsikan kemampuan ereksi pada pria penderita diabetes melitus.
- 1.3.2.5. Menganalisis hubungan antara kadar gula darah dengan kadar hormon testosteron pada pria penderita diabetes melitus.
- 1.3.2.6. Menganalisis hubungan antara kadar gula darah dengan keadaan libido pria penderita diabetes melitus.
- 1.3.2.7. Menganalisis hubungan antara kadar gula darah dengan kemampuan ereksi pria penderita diabetes melitus.
- 1.3.2.8. Menganalisis hubungan antara kadar hormon testosteron dengan keadaan libido pria penderita diabetes melitus.
- 1.3.2.9. Menganalisis hubungan antara kadar hormon testosteron dengan kemampuan ereksi pria penderita diabetes melitus .
- 1.3.2.10. Menganalisis perbedaan kadar gula darah pria penderita diabetes melitus yang mengalami penurunan libido dengan yang tidak mengalami penurunan libido.

1.3.2.11. Menganalisis perbedaan kadar gula darah pria penderita diabetes melitus yang mengalami gangguan ereksi dengan yang tidak mengalami gangguan ereksi

1.3.2.12. Menganalisis perbedaan kadar hormon testosteron pria penderita diabetes melitus yang mengalami penurunan libido dengan yang tidak mengalami penurunan libido.

1.3.2.13. Menganalisis perbedaan kadar hormon testosteron pria penderita diabetes melitus yang mengalami gangguan ereksi dengan yang tidak mengalami gangguan ereksi.

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Manfaat keilmuan dan penelitian

Diharapkan dapat menjadi data tambahan atau perbandingan untuk penelitian selanjutnya tentang diabetes melitus dan kesehatan reproduksi.

1.4.2. Manfaat praktis dan pelayanan kesehatan

Mengetahui ada tidaknya hubungan kadar gula darah, kadar hormon testosteron terhadap masalah fungsi seksual penderita diabetes melitus khususnya pria dan menjadi bahan pertimbangan untuk perawatan dan pengobatannya.

1.5. Keaslian penelitian

Penelitian pada penderita diabetes melitus telah banyak dilakukan dan dipublikasikan secara internasional ataupun nasional, tetapi khususnya di Indonesia menurut pengetahuan penulis penelitian keberadaan hormon seks khususnya hormon

testosteron dikaitkan dengan fungsi seksual pada penderita diabetes melitus belum pernah dilakukan dan dianjurkan dalam suatu penelitian.

Beberapa penelitian yang telah dilakukan terhadap diabetes melitus, hormon seks dan disfungsi seksual yang pernah dilakukan seperti yang terdapat dalam tabel di bawah ini.

Tabel 1.1. Penelitian Diabetes melitus, disfungsi seksual dan hormon testosteron

Peneliti dan Tahun	Judul Penelitian	Desain, Subjek, Perlakuan	Hasil Penelitian
Connor EB, Khaw KT, Yen SSC, ¹⁴ (1990)	Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus	<i>Cohort</i> , 985 pasienusia 40-79 tahun, diantaranya 110 diabetes melitus	1. Testosteron berhubung terbalik dengan tingkat glisemia. 2. Penurunan rata-rata tingkat testosteron perkatagori peningkatan glukosa plasma puasa.
Ishii N, Patel KP, Lane PH, Taylor T, Bian K, Murad F, <i>et al</i> ¹⁵ (2001)	Nitric oxide synthesis an oxidative stress in the renal cortex of rats with diabetes mellitus	Tikus <i>Sprague-Dawley</i> diinduksi dengan <i>STZ</i> sesudah 3 minggu dilakukan analisis terhadap renal dan <i>NOS</i> . Analisis statistik dengan <i>ANOVA</i> dan <i>Newman Keuls</i> dan <i>t test</i>	1. Diabetes menginduksi kelaianan protein <i>tyrosine nitration</i> pada korteks renal. 2. Korteks renal tikus dengan <i>STZ</i> mengalami kelainan signifikan tingkat
			protein <i>NOS</i> , distribusi <i>NOS</i> , <i>NADPH</i> 3. Akumulasi produk O_2^-
Lin K, Ito A, Asagami T, Tsao	Impaired nitric oxide synthase	10 tikus <i>Sprague-Dawley</i> jantan ; 5 diberi diet normal	1.Peningkatan signifikan

PS, Adimoolam S, Kimoto M, <i>et al</i> ¹⁶ (2002)	pathway in diabetes mellitus ; role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydr olase	dan 5 diberi diet tinggi lemak dengan diinduksi dengan <i>STZ</i> . Dilakukan pengukuran <i>ADMA</i> plasma, <i>DDAH</i> , <i>cGMP</i> dan dilakukan perbandingan rerata dengan <i>ANOVA</i> , <i>test Fisher</i> dan <i>Pearson</i> .	konsentrasi <i>ADMA</i> diplasma pada peningkatan konsentrasi glukosa plasma. 2. Penurunan aktifitas <i>DDAH endothelium</i> berhubungan dengan peningkatan <i>ADMA</i> . 3. Tingkat <i>cGMP</i> endothelial signifikan berkurang pada sel yang terekspos glukosa yang tinggi.
Esrig A, Marin R, Abreu P, Gonzales-Mora JL, Mas W ¹⁷ (2002)	Change in mating behaviour, erectile function, and nitric oxide levels in penile corpora cavernosa in streptozotocin diabetic rats	36 tikus <i>Sprague-Dawley</i> ; 24 diinduksi dengan <i>STZ</i> dan 12 diantaranya diberikan insulin setelah 12 minggu dilihat refleksi ereksi dan perilaku kawin, serta diukur tingkat <i>NO</i> pada korpora kavernosum dan <i>ICP</i> . Kelompok dibandingkan dengan <i>one-way Anova</i> dan <i>test post-hoc Newman-Keuls</i>	Tikus yang diabetes dengan <i>STZ</i> : 1. mengalami kegagalan refleksi ereksi dan perilaku kawin. 2. penurunan tingkat stimulasi <i>NO</i> 3. pengurangan <i>ICP</i> (tekanan intrakavernosum) dibandingkan dengan tikus kelompok lain.

Peneliti dan Tahun	Judul Penelitian	Desain, Subjek, Perlakuan	Hasil Penelitian
Enzlin P, Mathieu C, Van den Bruel A, Vanderschueren D, Demytlenaere K. ² (2003)	Prevalence and predictors of sexual dysfunction in patient with type I diabetes	240 orang pasien dewasa dengan DM tipe I dengan metode penggambaran sebelumnya dengan instrument <i>ADS</i> , <i>ATT19</i> , <i>BDI</i> , <i>Udvalg for Kliniske</i>	1. Baik pria atau wanita dengan diabetes akan meningkat resiko terjadi disfungsi seksual. 2. Pada pria disfungsi

		<i>Under socgelsar, DAS,</i>	sexual berhubungan
		kontrol glisemia. Analisis <i>t</i>	dengan faktor
		<i>test, X² test, FET</i> dan <i>mwU</i>	psikologis dan
		serta logistik binary	somatik.
			3. Pada wanita disfungsi
			sexual berhubungan
			dengan faktor
			psikologis lebih
			dominan.
Ballester J, Munoz C, Dominguez J, Rigau T, Guinovart JJ, Rodriguez-Gil JE. ¹⁸ (2004)	Insulin-dependent diabetes affects testicular function by FSH and LH linked mechanisms	Eksperimen terhadap tikus yang diinduksi diabetes dengan injeksi <i>STZ</i> dan dilakukan perbandingan antara 28 tikus sehat dengan 16 tikus dengan <i>STZ</i> . Analisis serum ; glisemia, tingkat <i>FSH, LH,</i> testosteron. Histologi, imunologi : <i>IGF-I,</i> insulin, <i>reseptor FSH.</i>	1. Penurunan insulin, testosteron, <i>FSH</i> dan <i>LH</i> serum. 2. Terdapat korelasi negatif antara glukosa dengan insulin, dan testosteron 3. Adanya korelasi postif antara insulin dengan testosteron, insulin dan <i>FSH,</i> testosteron dengan <i>FSH</i> dan <i>LH.</i> 4. Adanya korelasi antara testostosterone dengan <i>VO₂ max</i> dan <i>oxidative phosphorylation</i>

Peneliti dan Tahun	Judul Penelitian	Desain, Subjek, Perlakuan	Hasil Penelitian
Corona G, Mannucci E, Petrone L, Fisher AD, Balercia G, Scisciolo GD, et	Psychobiological correlates of delayed ejaculation in male patients with sexual	Studi investigasi sistematis terhadap 1632 pasien dengan masalah disfungsi seksual menggunakan <i>SIEDY</i> dan pengukuran	<i>gene expression</i> 1. <i>Hypogonadism</i> signifikan dengan disfungsi ereksi. 2. Efek lain dari berkurangnya

<i>al</i> ¹⁹ (2006)	dysfunctions	total testosteron yang bersirkulasi. Analisis statistik dengan analisis <i>varians</i> , <i>kruskal-wallis test</i> dan <i>chi square test</i> .	testosteron adalah gangguan refleks ejakulasi dan penurunan libido
-----------------------------------	--------------	--	--

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes melitus

2.1.1. Definisi

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme karbohidrat yang kronik karena defisiensi atau resistensi hormon insulin secara absolut atau relatif sehingga menimbulkan hiperglikemi dan glukosuria. Gangguan ini bersamaan dengan gangguan metabolisme protein, lemak dan berkembangnya komplikasi makrovaskular, mikrovaskular dan neurologis^{1,10}.

2.1.2. Patofisiologi

Keadaan normal kadar glukosa darah berkisar antara 70 – 110 mg/dl, setelah makan kadar glukosa darah dapat meningkat 120-140 mg/dl dan akan menjadi normal dengan cepat. Kelebihan glukosa dalam darah disimpan sebagai glikogen dalam hati dan sel-sel otot (*glicogenesis*) yang diatur oleh hormon insulin yang bersifat anabolik. Kadar glukosa darah normal dipertahankan selama keadaan puasa karena glukosa dilepaskan dari cadangan-cadangan tubuh (*glycogenolisis*) oleh hormon *glucagon* yang bersifat katabolik^{1,20}.

Mekanisme regulasi kadar glukosa darah, hormon insulin merupakan satu-satunya hormon yang menurunkan glukosa darah. Gen insulin terletak pada lengan pendek kromosom 11 manusia. Insulin suatu polipeptida yang mengandung dua rantai asam amino yang dihubu¹⁰ oleh jembatan *disulfida* yang disintesis di dalam *reticulum endoplasma* sel β pankreas, kemudian diangkut ke badan *Golgi*

tempat ia dibungkus di dalam granula berikatan dengan reseptor pada membran. Granula ini bergerak ke dinding sel oleh suatu proses yang melibatkan *microtubulus* serta membrannya berfusi dengan membran sel ini yang mengeluarkan insulin ke daerah luar dengan eksositosis, kemudian insulin melintasi membran basalis sel B serta kapiler berdekatan dan endotel *fenestrata* kapiler untuk mencapai aliran darah. Insulin menimbulkan efek segera meningkatkan ambilan glukosa oleh jaringan yang disebabkan meningkatnya transpor glukosa (*GLUT 4*) dari bagian dalam sel ke membran plasma. Mekanisme insulin menyebabkan ambilan dan penyimpanan glukosa ke dalam hati karena insulin menghambat fosforilase, meningkatkan aktivitas enzim *glucokinase*, meningkatkan sintesis glikogen serta meningkatkan transpor glukosa ke dalam sel-sel otot dengan mempengaruhi membran sel otot untuk mempermudah transport glukosa^{13,20-21}.

Pada diabetes melitus defisiensi atau resistensi hormon insulin menyebabkan kadar gula darah menjadi tinggi karena menurunnya ambilan glukosa oleh jaringan otot dan adiposa serta peningkatan pengeluaran glukosa oleh hati, akibatnya otot tidak mendapatkan energi dari glukosa dan membuat alternatif dengan membakar lemak dan protein^{20,22}. Dampak lebih jauh terjadi komplikasi-komplikasi yang secara biokimia menyebabkan kerusakan jaringan atau komplikasi tersebut akibat terdapatnya :

Glikosilasi : kadar gula yang tinggi memudahkan ikatan glukosa pada berbagai protein yang dapat *ireversibel* yang sering mengganggu fungsi protein.

Jalur *poliol* (peningkatan aktifitas *aldose reductase*) : jaringan mengandung *aldose reductase* (saraf, ginjal, lensa mata) dapat menyebabkan metabolisme kadar gula yang tinggi menjadi *sorbitol* dan *fructose*. Produk jalur poliol ini berakumulasi dalam jaringan yang terkena menyebabkan bengkak osmotik dan kerusakan sel²³.

Diabetes melitus dapat menyebabkan berkembangnya komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular berupa aterosklerosis pembuluh besar, penebalan dan kerusakan membran basalis pembuluh-pembuluh kapiler sehingga terjadi gangguan mikroangiopati¹. Terhadap organ reproduksi laki-laki menyebabkan penebalan dinding pembuluh darah dan jaringan testis mengakibatkan terjadinya gangguan fungsi organ testis dan penebalan jaringan ikat penunjang pembuluh darah penis sehingga akan menghalangi aliran darah, sehingga terjadi gangguan ereksi²⁴.

Testis berfungsi menghasilkan testosteron^{20,21} yang secara fisiologis diantaranya berfungsi sebagai pengatur perilaku pola kejantanan¹³ yang mempengaruhi dorongan seksual (libido) dan juga terlibat dalam ekspresi sistem saraf parasimpatis membantu proses ereksi¹¹.

2.1.3. Tipe diabetes melitus

Umumnya diabetes melitus terdiri dua macam, tipe *IDDM* (*insulin dependent diabetes mellitus*) adalah diabetes yang disebabkan destruksi sel-sel beta pankreas oleh proses autoimun yang menyebabkan pembentukan antibodi secara tidak sengaja sebagai jawaban terhadap infeksi virus sehingga terjadi defisiensi insulin²⁵ sedangkan tipe *NIDDM* (*non insulin dependent diabetes*

mellitus) faktor genetika ikut bertanggung jawab tetapi jelas ada suatu hubungan dengan obesitas dan diet, pada *NIDDM* jumlah insulin normal malah mungkin lebih banyak tetapi jumlah reseptor insulin yang terdapat pada permukaan sel berkurang sehingga terjadi resistensi insulin^{25,26}.

Klasifikasi diabetes melitus menurut WHO meliputi :¹

2.1.3.1. Diabetes melitus tipe I (*insulin dependent diabetes mellitus/IDDM*)

Pada tipe ini terjadi defisiensi insulin karena tidak terdapat sel-sel *langerhans*, terjadi pada semua usia, umumnya usia muda, berhubungan dengan tipe *human leucocyte antigens (HLA)* spesifik.

2.1.3.2. Diabetes melitus tipe II (*non insulin dependent diabetes mellitus/NIDDM*).

Diabetes mellitus yang sering terjadi pada dewasa, dengan kecendrungan familial, dengan penderita kelebihan berat badan dan *ketosis* resisten.

2.1.3.3. Gangguan toleransi glukosa

Disebut diabetes asimtomatis dimana kadar glukosa antara normal dan diabetes. Dapat menjadi diabetes melitus atau tetap tidak berubah.

2.1.3.4. Diabetes gestasional

Diabetes melitus yang timbul pada waktu hamil berupa gangguan kadar gula darah puasa dan 2 jam sesudah makan atau 2 jam sesudah *TTGO*, yang hilang sesudah melahirkan.

2.1.3.5. Diabetes sekunder

Hiperglikemi karena penyakit lain ; penyakit pankreas, gangguan hormonal lainnya, obat-obatan, gangguan reseptor insulin, sindroma genetik.

Menurut konsensus pengelolaan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia, klasifikasi diabetes mellitus dibedakan berdasarkan etiologi meliputi :¹⁰

2.1.3.1. Tipe 1 : Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut (autoimun dan idiopatik).

2.1.3.2. Tipe 2 : Bervariasi mulai yang terutama dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang terutama defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.

2.1.3.3. Tipe lain : Berkaitan dengan defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi, sebab imunologi yang jarang, sindrom genetik lain yang berkaitan dengan diabetes melitus.

2.1.3.4. Diabetes melitus gestasional.

Berdasarkan tinjauan genetika dibedakan tipe *IDDM* dan *NIDDM*, tipe *IDDM* adalah diabetes melitus yang memiliki hubungan dengan alel *human leucocyte antigens (HLA)*²⁵ yaitu *mayor histocompatibility complex (MCH)* yang merupakan kompleks gen pada kromosom 6 yang menentukan ekspresi permukaan sel tubuh²⁶ yang terdiri dari *MCH kelas I* pada lokus alel *HLA-B8*, *HLA-B15*.

Hal ini pada gilirannya hanya merupakan kejadian sekunder dari suatu asosiasi yang lebih kuat masing-masing dengan *MCH kelas II* yang spesifiknya adalah pada alel *HLA-DR3* dan *HLA-DR4*^{25,27}.

Asosiasi antara kromosom yang mengandung *HLA-B8* dan *DR3*, *HLA-B15* dan *DR4* sering ditemukan pada penderita diabetes tipe ini dibanding populasi normal²⁵, karakteristik penderita biasanya kurus, onset biasanya < 20 tahun (tetapi tidak selalu)^{23,26} atau di bawah 40 tahun²⁸ sedangkan diabetes melitus *NIDDM* merupakan kecenderungan familial seperti obesitas yang terkait dengan lingkungan, gaya hidup yang buruk dan pola makan tidak sehat dengan karakteristik penderita biasanya gemuk atau normal dengan onset biasanya diatas 25 tahun (tetapi tidak selalu)^{23,26,28} atau di atas 45 tahun^{10,29}.

2.1.4. Kriteria diagnostik diabetes melitus

Adapun kriteria diagnostik diabetes melitus dan gangguan toleransi glukosa meliputi :¹⁰

- Kadar glukosa darah sewaktu (plasma vena) ≥ 200 mg/dl atau,
- Kadar glukosa darah puasa (plasma vena) ≥ 126 mg/dl atau,
- Kadar glukosa plasma ≥ 200 mg/dl pada 2 jam sesudah beban glukosa 75 gram pada Tes toleransi glukosa oral (TTGO).

Diabetes melitus yang tidak terkontrol ditandai dengan kondisi kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl, glukosa darah 2 jam ≥ 180 mg/dl, *kolesterol total* ≥ 240 mg/dl, *trigliserida* ≥ 200 mg/dl, *kolesterol LDL* ≥ 130 mg/dl, *A₁C* > 8 %, *IMT* > 25 dan tekanan darah > 140/90 mmHg¹⁰.

2.1.5. Pengaruh diabetes melitus pada sistem reproduksi dan fungsi seksual pria.

Diabetes melitus dapat menimbulkan komplikasi gangguan aliran darah ke organ seksual dan *hypogonadism* berupa tidak normalnya fungsi hipofisis dan hipotalamus⁶.

Sebanyak 50 % penderita pria diabetes mengalami disfungsi ereksi²⁹, resiko disfungsi ereksi penderita diabetes akan bertambah seiring bertambahnya usia yaitu 39 % di usia 40 tahun, 48 % di usia 50 tahun, 57 % di usia 60 tahun⁴ dan penelitian Babbot dan Rubin menyebutkan 50 % disfungsi ereksi terjadi setelah 1 tahun pertama menderita diabetes, 43 % pada 1-5 tahun pertama dan 45 % setelah menderita di atas 5 tahun.

Selain itu juga 30 % penderita diabetes mengalami penurunan kadar testosteron yang sering dihubungkan dengan penurunan libido^{4,6}.

2.1.5.1 Perubahan pembuluh darah organ seksual

Diabetes dapat menyebabkan gangguan pada pembuluh darah akibat aterosklerosis berupa kelainan mikrovaskular dan makrovaskular yang dihubungkan dengan berbagai faktor aterogenik seperti kelainan metabolisme lemak, perubahan adhesi trombosis^{1,30}.

Gangguan pembuluh darah terkait dengan disfungsi endotelial karena aktivasi *protein kinase C (PKC)*, ekspresi berlebihan *growth factors/cytokines* dan stress oksidasi³¹.

Peningkatan glukosa di jalur *poliol* mengeluarkan co-faktor *aldose reductase (nicotinamide adenine dinucleotidephosphate / NADPH)* dan *sorbitol*

dehydrogenase (nikotinamid adenin dinukleotida / NAD^+), menyebabkan berkurangnya *NADPH* yang berdampak menurunnya aktifitas *glutathione reductase* dan sintesis *nitric oxide (NO)* sehingga terjadi gangguan mikrovaskular dan melambatnya konduksi saraf²⁴, kegagalan neurogenik dan menurunnya *NO* menyebabkan akumulasi *advanced glycation end products (AGEs)*⁵. Selain itu hiperglikemia dengan melewati jalur *glycolytic* meningkatkan sintesis *de novo deacylglycerol (DAG)* yang meningkatkan aktifitas *PKC* yang gilirannya meningkatkan aktifitas *sodium-proton antiport* yang mengatur pH intrasel, pertumbuhan dan diferensiasi sel juga menambah ekspresi protein matriks seperti *fibronectin*, kolagen tipe IV dan *laminin* yang menyebabkan disfungsi vaskular²⁴. Hiperglikemia kronis juga menyebabkan peningkatan *nonenzimglucation* yang berlaku sebagai antigen bagi protein dan DNA sehingga terjadi kelainan struktur dan fungsi makromolekul jaringan yang menyebabkan gangguan integritas struktur dan fungsi vaskular serta saraf perifer^{24,31}.

Pada penderita diabetes juga terjadi peningkatan *very low densiy lipoprotein (VLDL)* yang memudahkan agregasi *platelet*^{30,32}, peningkatan *tumor necrosis factor alpha (TNF- α)* dan penurunan *insulin-like growth factor-1 (IGF-1)* yang mengakibatkan disfungsi saraf simpatis sehingga terjadi penurunan aliran darah proksimal dan vasokonstriksi paradoksal^{4,33}.

Peningkatan jalur *poliol*, akumulasi *AGEs* intrasel, aktifitas *PKC* menyebabkan komplikasi endotelium pembuluh darah, saraf perifer berupa mikroangiopati dan neuropati yang mengakibatkan terganggunya aliran darah, iskemia, terganggunya perfusi jaringan^{5,24,33} yang dapat berakibatagalnya

ereksi⁵ dan gangguan perkembangan sel organ reproduksi yang ditunjukkan berkurangnya berat testis pada binatang percobaan akibat kemunduran pertumbuhan dan perkembangan jaringan utama dalam testis¹² padahal testis mempunyai fungsi yang erat kaitannya dengan fertilitas (*spermatogenesis*)²¹ dan perilaku seksualitas (menghasilkan hormon testosteron)²⁰, juga dilaporkan bahwa kadar hormon testosteron menurun sehubungan dengan atrofi testis pada penderita dengan resistensi insulin³⁴⁻³⁵.

2.1.5.2. Pengaruh pada *nitric oxide*

Pada proses terjadinya ereksi *NO* merupakan mediator neural yang prinsipnya dapat menyebabkan relaksasi otot-otot halus kavernosum penis dan pembuluh darah penis, dibentuk dari prekursor *L-arginine* oleh *nitric oxide synthase (NOS)* yang berlimpah pada *plexus pelvis*, saraf *cavernosus*, saraf *dorsal* penis, saraf *plexus* pada arteri *cavernosus* dan arteri *helisin* sel endotelial³⁵. Pada pembuluh darah dan saraf *NOS* diaktifkan oleh kalsium dengan ikatan *calmodulin* (Ca^{2+} -*calmodulin*) sebagai enzim co-faktor *NADP* pada sel endotelial¹¹.

Peran *NO* dalam mekanisme ereksi paling tidak didahului oleh dua mekanisme ; pusat psikogenik dan refleksogenik yang saling berhubungan selama aktivitas seksual. Ereksi psikogenik diawali oleh respon otak terhadap rangsangan *auditory*, *visual*, *olfactory* dan *imaginary* (fantasi). Ereksi refleksogenik hasil dari stimulus reseptor sensori pada penis, hubungan dengan tulang belakang, aksi saraf somatik dan saraf eferen parasimpatis³⁶. Aktifitas saraf parasimpatis memicu rangkaian peristiwa melalui neurotransmitter *acetylcholine* dan merangsang neurefektor *nonadrenergic-noncholinergic (NANC)* melepaskan *NO* yang

meningkatkan mediator *cyclic guanosine monophosphate (cGMP)*, dengan meningkatnya *cGMP* menyebabkan relaksasi otot halus trabekular dan pembuluh darah penis. Aliran darah masuk ke dalam korpus kavernosum menekan vena sehingga terjadi penurunan aliran balik vena (mekanisme penutupan *veno-corporal*). Kombinasi peningkatan *inflow* dan penurunan *outflow* secara cepat meningkatkan tekanan intrakavernosa yang akan menyebabkan kekakuan pada penis yang progresif dan terjadi ereksi penuh.³⁶⁻³⁷

Pengurangan aktivitas *NOS* pada penderita diabetes dan pada peningkatan usia akan mempengaruhi *NO*¹⁷. Pada tikus percobaan yang dibuat diabetes menunjukkan penurunan aktivitas *NOS* sehingga menurunkan kadar *NO*. Hilangnya *NOS* pada diabetes diyakini karena hilangnya protein *NOS*. Dijelaskan bahwa hiperglikemia bisa mengaktifkan jalur *poliol* yang berperan dalam oksidasi sorbitol menjadi fruktosa yang berpasangan dengan NAD^+ menjadi *NADH*. Peningkatan rasio $NADH/NAD^+$ memacu produksi radikal bebas yang diaktifkan oleh *xanthine oxidase* yang berkontribusi pada penurunan aktivitas enzim *dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH)* yang berfungsi untuk metabolisme *asymetric dimethylarginine (ADMA)* menjadi *L-citrulline* dan *dimethylamine*. *ADMA* dihasilkan dari hidrolisis protein yang berisi sisa *methylate arginine*, merupakan inhibitor endogenus *NOS*. Akibat kegagalan *DDAH* di dalam sel vaskular terjadi akumulasi *ADMA* yang menghambat *NOS* sehingga terjadi penurunan *NO* pada endotelium¹⁵⁻¹⁶.

Kaitan dengan hormon testosteron, ada dua peran testosteron ; pertama pada sentral sebagai mediator libido pada laki-laki dan kedua pada perifer

testosteron berperan dalam memelihara tingkat *NOS* intrakavernosum, enzim yang memicu pembentukan *cascade NO* untuk ereksi³⁸.

Terbentuknya jaringan fibrotik pada endotelium dan sel otot halus korpus kaverosus, *atherosklerotik* pembuluh darah kapiler, gangguan saraf perifer, rendahnya testosteron sehingga sintesis, pelepasan dan aktifitas *NO* menurun akan menyebabkan resiko kegagalan ereksi^{5,30}.

2.1.5.3. Efek pada organ reproduksi dan hormon testosteron

Fungsi testis adalah mengontrol dua hal yang berkaitan, yaitu pertama biosintesis androgen oleh sel *Leydig* untuk menghasilkan testosteron yang berperan mengontrol libido pada pria, *spermatogenesis* dan faktor tropik bagi *NO*, kedua produksi sperma di epitel *tubulus seminiferus*^{18,38}.

Regulasi fungsi testis gabungan dari berbagai mekanisme diantaranya kombinasi efek *IGF-1* yang berperan mempertinggi respon sel *Leydig* terhadap *lutinizing hormone (LH)* dan *follicle-stimulating hormone (FSH)* sedangkan *LH* berperan merangsang sel *Leydig* menghasilkan testosteron dan membantu *FSH* dalam produksi sperma yang dewasa^{29,32}.

Dilaporkan pada penderita diabetes sering mengalami penurunan kadar *FSH*, *LH*, prolaktin dan *IGF-1* pada tingkat serum dan pada binatang percobaan yang dibuat diabetes hipofisisnya mengalami respon yang menumpul sehingga mengurangi sekresi *FSH* dan *LH*¹⁸.

Pada penderita diabetes terjadi tidak sensitifnya insulin dan hiperglikemia yang berdampak pada testis berupa :¹⁸

1. Jaringan interstitial testis kehilangan kepadatannya dan penurunan jumlah volume sel *Leydig* per ruang *interstitial*.
2. Berkurangnya aktifitas fosforilasi *tyrosin*.
3. Menurunnya distribusi transpor *GLUT-3 hexose*.
4. Menurunnya ekspresi reseptor *IGF-1* testikular
5. Berkurangnya respon reseptor androgen pada sel *Leydig*
6. Berkurangnya signal *c-kitt/SCF (stem cell factor)* pada sel *Leydig*
7. Menurunnya ekspresi *mRNA* untuk reseptor *FSH*

Sehingga gangguan tersebut menyebabkan menurunnya biosintesis androgen dan berkurangnya tingkat serum hormon testosteron²⁹.

Selain itu efek insulin pada sel *Leydig* adalah ikut mengontrol proliferasi dan metabolisme sel dan *LH* adalah mediasi proliferasi sel *Leydig* melewati mekanisme yang meliputi signal *IGF-1*. Regulasi *LH* oleh insulin melewati reseptor insulin di otak dengan tidak langsung melewati mekanisme yang berhubungan dengan *FSH*, dengan resistensi atau depresi insulin menyebabkan tidak adanya stimulus insulin pada sel *Leydig* sehingga terjadi penurunan fungsi sel *Leydig* dan menimbulkan menurunnya reseptor *FSH* yang akan menurunkan kadar *FSH* pada akhirnya juga menurunkan *LH* sehingga produksi testosteron berkurang¹⁸.

Kadar testosteron *bioavailable* menurun akibat berkurangnya amplitudo pelepasan *LH* karena gangguan pada tingkat axis hipotalamik-pituitari-testikular³⁹ dengan terjadinya penurunan kadar testosteron menyebabkan

rendahnya libido^{4,40} dan berkurangnya aksi, formasi *NO* pada endotelium yang menyebabkan berkurangnya kapasitas ereksi²⁹.

2.2. Hormon testosteron

2.2.1. Deskripsi testosteron

Testosteron merupakan *steroid C₁₉* dengan suatu gugusan *-OH* pada posisi 17 disintesis dari kolesterol atau langsung dari *asetil koenzim A* terutama di dalam sel *interstisial Leydig* yang terletak pada *interstisial tubulus seminiferus* testis di bawah rangsang *luetening hormon (LH)* pada hipotalamus yang merangsang sel *Leydig*, melibatkan peningkatan pembentukan *AMP siklik* yang meningkatkan pembentukan kolesterol dan *ester* kolesterol dan perubahan kolesterol ke *pregnenolon* melalui aktivasi *protein kinase A*²⁰⁻²¹.

Kecepatan sekresi testosteron 4-9 mg/hari pada laki-laki normal dengan nilai testosteron 300-1100 ng/dl (10,4-38,2 nmol/L), testosteron bebas 50-210 pg/ml (1,7-7,28 pmol/L), ritme diurnal tertinggi dalam darah pada pagi hari (08.00-10.00) dan terendah pada malam hari (18.00-20.00), produksi testosteron sampai usia 55-60 tahun relatif stabil dan akan menurun di atas usia 60 tahun.^{39,41-42} Setelah disekresi 60 % testosteron diikat oleh *sex hormone binding globulin (SHBG)*, 38 % dengan albumin, 2 % sebagai testosteron bebas dan beredar dalam darah tidak lebih dari 15-30 menit sebelum diikat pada jaringan atau didegradasi menjadi bentuk tidak aktif dan kemudian disekresi ke dalam urin atau ke dalam usus melalui empedu. Testosteron meninggalkan sirkulasi dan menembus membran sel target, secara enzimatik diubah menjadi

dihidrotestosteron (DHT) oleh enzim *5 α -reductase mikrosom* kemudian terikat pada reseptor intrasitoplasma spesifik, maka kompleks *reseptor-dihidrotestosteron* akan mengalami *translokasi* ke dalam *nukleus* dimana selanjutnya akan mengalami *transformasi* yang memungkinkannya terikat pada *kromatin* inti. Interaksi dari kompleks *reseptor androgen-dihidrotestosteron* dengan *kromatin* menyebabkan sintesis *messenger RNA* yang pada akhirnya diangkut ke sitoplasma di mana yang kemudian akan mengarahkan *transkripsi* dari sintesis protein baru dan perubahan-perubahan lain yang secara bersama-sama menghasilkan kerja androgen^{1,20-21,41}.

2.2.2. Fungsi hormon testosteron

Secara umum testosteron berfungsi untuk diferensiasi seks, perkembangan organ seks sekunder dan struktur perlengkapannya, metabolisme anabolik serta regulasi gen, dan perilaku pola-kejantanan¹³.

Khususnya dalam fungsi seksualitas, testosteron terkait dengan libido, di mana kadar testosteron yang adekuat menyebabkan perasaan aktif pada tubuh dan jiwa, siaga dan bersemangat, sebaliknya kadar testosteron inadkuat menyertai ketidakaktifan, *letargi* dan *mood* yang tertekan³⁷. Testosteron adalah hormon yang terlibat dengan *sexual desire* (libido) yang memberikan stimulus seksual untuk mendorong aktifitas seksual khususnya pada laki-laki kadar hormon testosteron berhubungan dengan tingkat rendah dan tingginya ketertarikan seksual, fantasi seksual, aktifitas seksual, frekuensi ejakulasi dan *intercourse*^{7,37,41}.

Pada aktivitas seksual, dorongan seksual atau libido mempunyai peran yang sangat penting untuk timbulnya fantasi seksual dan kemudian kepuasan seksual. Hormon testosteron bertanggung jawab dengan dorongan seksual. Penurunan testosteron akan menyebabkan berkurangnya akumulasi testosteron pada daerah *preoptic anterior hypothalamus* yang berintegrasi dengan sistem yang mengatur libido yaitu daerah *gyrus rectus* bagian dorsal dari *thalamus*, *cyngulate gyrus*, *mammillary bodies*, *anterior thalamus* dan *hypocampus*. Akibatnya daerah yang mengaktifkan metabolisme otak dan mengatur libido menjadi kurang aktif yang diikuti dengan penurunan libido dan perubahan perilaku seksualnya. Sebaliknya tersedianya testosteron yang adekuat menyebabkan daerah-daerah tersebut terakumulasi testosteron yang mengaktifkan daerah yang mengatur libido⁴³.

Pada proses ereksi juga testosteron ikut terlibat membantu motor neuron menghasilkan *calcitonin gene-related peptide (CGRP)* faktor tropik yang mengatur ekspresi pada reseptor *acetylcholin (neurotransmitter* saraf parasimpatis) pada *neuromuscular junction* sebagai kolinergik yang merangsang sel endotelial melepaskan *nitric oxide (NO)* sehingga terjadi relaksasi otot-otot halus yang memungkinkan aliran darah masuk menyebabkan terjadinya ereksi, selain itu *dihydrotestosteron* juga memelihara *NO* perantara ereksi pada penis¹¹.

2.2.3. Pengukuran

Pada individu normal kadar testosteron serum seringkali berubah-ubah secara cepat, oleh sebab itu diperlukan sedikitnya 2 sampel darah terpisah diambil dengan selang waktu 20-40 menit pada pagi hari sebelum jam 10 pagi⁴⁴,

dan kemudian kedua sampel dapat dicampur⁴¹, atau dengan pengambilan 1 sampel darah tetapi individu harus diistirahatkan lebih dahulu kurang lebih 20-30 menit.

Salah satu pengukuran ini dengan menghitung determinasi kuantitatif konsentrasi testosterone pada serum atau plasma manusia, kemudian ditentukan nilai normalnya pada pria dewasa 3,0 ng/ml – 10,0 ng ml⁴⁵.

2.3. Fungsi seksual pria

2.3.1. Gambaran fungsi seksual pria

Fungsi seksual pria meliputi adanya dorongan seksual (libido), kemampuan ereksi penis, dan ejakulasi yang tepat (tidak terlalu cepat ataupun terlambat/tidak ejakulasi), tidak mengalami nyeri saat *intercourse*.

2.3.1.1. Dorongan seksual

Frued menyebutnya dalam istilah libido, teori lainnya (Havelock Ellis, Margaret Mead, Albert Ellis) mengembangkan bahwa dorongan / kegairahan seksual merupakan kekuatan psikologis yang terbentuk dari lingkungan dan kondisi⁷.

Pusat pengaturan perilaku seksual di dalam otak, otak adalah organ seksual yang paling besar. Pada otak terdapat dua area terpisah yang paling bertanggung jawab terhadap perasaan seksual yaitu *hypothalamus* dan *cortex cerebri*, oleh karena itu perasaan seksual mula-mula ditimbulkan dalam otak. *Hypothalamus* adalah merupakan bagian utama dari sistem *limbik* yang berfungsi mengatur tingkah laku

emosional dan dorongan motivasional termasuk mengatur kondisi internal tubuh salah satunya dorongan untuk aktivitas seksual. Rangsangan pada beberapa area *hypothalamus*, khususnya pada sebagian besar *hypothalamus* anterior dan posterior akan menimbulkan dorongan seksual atau libido. Sedangkan *cortex cerebri* yang terletak pada bagian depan otak akan merekam segala informasi yang telah dipelajari, atau dari pengalaman yang didapat. Hal ini akan membantu dalam menentukan bagaimana berfikir, berperasaan, dan berperilaku tentang seks. Di dalam otak bagian ini pula yang menyebabkan kesadaran akan adanya rangsangan seksual. *Cortex cerebri* mengelola dorongan seksual dengan memproses informasi seksual, membuat keputusan seksual, mengingat kembali memori seksual, mengembangkan fantasi seksual, dan mempertimbangkan resiko seksual. Semua itu akan membentuk sikap mental, perasaan dan perilaku seksual⁴³.

2.3.1.2. Kemampuan ereksi

Kemampuan organ seks laki-laki (penis) menjadi tegang dan melakukan penetrasi vagina saat *intercourse*.

Fisiologis ereksi dimulai dengan rangsangan psikis yang berupa penglihatan, pendengaran, pengecap, penciuman, taktil dan ingatan maupun imajinatif yang merangsang pusat erotik di otak, selain itu ereksi juga dapat terjadi dengan perangsangan lokal pada daerah genital, saluran kencing dan rektum²⁰. Secara fisik kebutuhan

rangsangan langsung pada alat seksual pada pria dalam usia > 40 tahun meningkat secara berarti dan faktor yang ikut menentukan untuk menimbulkan ereksi⁴⁶.

Rangsangan seksual baik dari fisik maupun psikis menimbulkan peningkatan aktifitas saraf parasimpatis dan terlepasnya neurotransmitter *acetylcholine* yang menstimulus *neuroefektor nonadrenergic-noncholinergic (NANC)* menyebabkan terlepasnya *NO* dari sel endotel meningkatkan produksi *cyclic guanosine monophosfat (cGMP)* dengan cara mempengaruhi enzim guanilat siklase untuk mengubah *guanosine triphosfat (GTP)* menjadi *cGMP*. Substansi *cGMP* menurunkan jumlah kadar kalsium di dalam sel-sel otot polos sehingga terjadi relaksasi otot polos kavernosus serta dilatasi arteriole kavernosus dan konstiksi venula *emisaria* sehingga *inflow* (aliran darah menuju korpora) meningkat dan *outflow* (aliran darah meninggalkan korpora) menurun menyebabkan banyak darah mengisi rongga sinusoid yang menyebabkan ketegangan penis (ereksi). Fase *flaksid* terjadi pemecahan *cGMP* oleh enzim *fosfodiesterase 5 (PDE-5)* menjadi *guanosine monophosfat (GMP)* sehingga terjadi *detumesen*^{11,21,47}.

2.3.2. Disfungsi seksual

Gangguan seksual pada laki-laki dapat berupa rendahnya dorongan/gairah seksual (libido), disfungsi ereksi (impotensi), ejakulasi dini, ejakulasi *retrograde*/terlambat, nyeri saat *intercourse*.

2.3.2.1. Hilangnya/menurunnya dorongan atau gairah seksual

Keadaan ini dapat ditemukan pada laki-laki dengan sindrom *Klinefelter* yang terganggu perkembangan testisnya akibat abrasi kromosom dengan mengakibatkan gagalnya produksi testoteron sehingga sering karakter yang ditemukan mereka memiliki dorongan seks yang rendah^{7,48}.

Selain faktor menurunnya kadar hormon testoteron sebagai faktor fisik menurunnya libido dapat juga disebabkan menurunnya kadar hormon tiroid, meningkatnya hormon prolaktin, kelelahan karena penyakit kronis, obat-obatan dan juga bisa diakibatkan faktor psikologi seperti rasa bersalah, stres berkepanjangan dan pengalaman seksual yang tidak menyenangkan^{8,29}.

Kondisi psikologis seperti kecemasan dan depresi dapat disebabkan oleh faktor fisik yaitu akibat peningkatan hormon-hormon seperti *oxytocin*, *dopamin*, *serotonin*, dan *prolaktin*⁴⁹, faktor psikis berupa kejenuhan, kecemasan dan ketakutan yang terus-menerus serta keadaan yang tidak sesuai dengan harapan dapat menekan dan menghambat dorongan seksual dengan berkurangnya sirkulasi testoteron⁹.

Selain itu juga gangguan pada dorongan seksual berupa hasrat yang rendah sering diakibatkan karena tidak menyukai, kebiasaan yang membosankan dan ketidakpuasan dengan frekuensi hasrat dari pasangan⁹.

Master dan Johnson membagi dua faktor penyebab rendahnya dorongan seksual ini yaitu pertama faktor individu berupa akibat masalah organik seperti penyalahgunaan obat dan alkohol, kondisi sakit kronis tetapi lebih banyak faktor yang bersifat psikologis seperti ketakutan, depresi, cemas dan traumatik masa lalu. Kedua adalah faktor hubungan dengan pasangan seperti penolakan seksual sehingga menimbulkan rasa tidak dicintai atau ditolak, hilangnya ketertarikan atau daya tarik pada pasangan misalnya karena obesitas, hilangnya ketertarikan pasangan terhadap seks, masalah komunikasi⁴⁴.

Faktor usia juga dapat mempengaruhi libido, dengan meningkatnya usia terjadi penurunan kadar testosterone sehingga diduga pula bahwa dorongan seksual akan terpengaruh⁴².

Faktor-faktor psikologi seperti depresi, kecemasan/ketakutan, tingkat kepuasan hubungan dengan pasangan dapat dikaji dengan beberapa instrumen, antara lain *beck depression inventory (BDI)* untuk mengidentifikasi keadaan depresi, *Hamilton anxiety rating scale (HARS)* untuk mengidentifikasi tingkat kecemasan⁵⁰, dan *index of sexual satisfaction (ISS)* untuk mengidentifikasi tingkat kepuasan hubungan dengan pasangan⁵¹.

Dorongan seksual / libido secara dini dapat diidentifikasi dengan *inhibited sexual desire (ISD)* yang dikembangkan oleh Masters & Johnson Institute yang berisikan 15 item pertanyaan berkisar konflik pada pasangan dan *long-term basis*, keserasian hasrat seksual dengan pasangan, perbedaan ketertarikan seksual dengan pasangan. Setiap item memiliki rentang

jawaban pilihan 1 – 9 (1 = tidak cocok, 5 = menengah, kadang-kadang cocok, 9 = sangat cocok).

Cara :

- langkah ke 1 menjumlahkan skor jawaban item 1-10 = bagian A
- langkah ke 2 menjumlahkan skor jawaban item 11-15 = bagian B
- langkah ke 3 bagian B dikalikan 2 = bagian C
- langkah ke 4 menjumlahkan bagian A+C = skor total

Skor total diinterpretasikan :

- skor dibawah 90 indikasi tidak memiliki ISD
- skor antara 90 –120 kemungkinan ada ISD
- skor antara 121 – 140 yakin kuat kemungkinan ISD
- skor diatas 140 terdapat ISD^{7,52}.

2.3.2.2. Disfungsi ereksi

Adalah ketidakmampuan mencapai atau mempertahankan ereksi penis yang cukup untuk melakukan hubungan seksual (*intercourse*) dengan pasangan⁸.

Bentuk disfungsi ereksi ada dua ; disfungsi ereksi primer adalah penis sejak semula tidak dapat ereksi yang cukup untuk dapat melakukan *intromision* (penetrasi) pada vagina yang berarti penderita tidak pernah berhasil melakukan hubungan seksual. Disfungsi ereksi sekunder menjelaskan penderita sebelumnya pernah berhasil melakukan *intercourse*, tetapi kemudian gagal karena suatu sebab yang mengganggu ereksi⁹.

Penyebab gangguan dapat berupa fisik seperti penyakit misalnya diabetes mellitus, gangguan pembuluh darah, kolesterol yang tinggi, menurunnya hormon androgen ; rendahnya hormon testosteron, stres dan kelelahan, sedangkan penyebab psikologis biasanya akibat kecemasan penampilan seksual, faktor perkembangan, masalah interpersonal, faktor afektif dan kognitif^{29,53}.

Secara psikis disfungsi ereksi juga dikarenakan oleh kejenuhan, kecemasan dan takut tidak bisa memuaskan pasangan, hilangnya daya tarik pasangan⁹.

Selain itu juga terdapat beberapa obat-obatan yang dapat menyebabkan terjadinya gangguan ereksi seperti antihipertensi (*metildopa, alfa blocker, beta blocker, reserpine*), diuretika (*thiazide, sprinolactone, furosemid*), antidepresan (*amitryptilin, imipramin*), antipsikotik (*chlorpromazine, haloperidol, fluphenazine, trifluoperazine*), antiandrogen (estrogen, flutamid), *H₂-blockers (cimetidine)*, *simpatomimetik* yang sering digunakan untuk pengobatan asma, flu, obesitas^{37,47}.

Usia merupakan faktor resiko utama untuk disfungsi ereksi. Proses penuaan sangat mempengaruhi kemampuan ereksi seorang laki-laki, bahkan disfungsi ereksi dapat digolongkan sebagai kelainan yang berhubungan dengan usia⁴².

Identifikasi disfungsi ereksi dapat dilakukan dengan salah satu cara yaitu mengkaji indeks fungsi ereksi diantaranya dengan *International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5)* yang terdiri dari 5 item pertanyaan dengan setiap

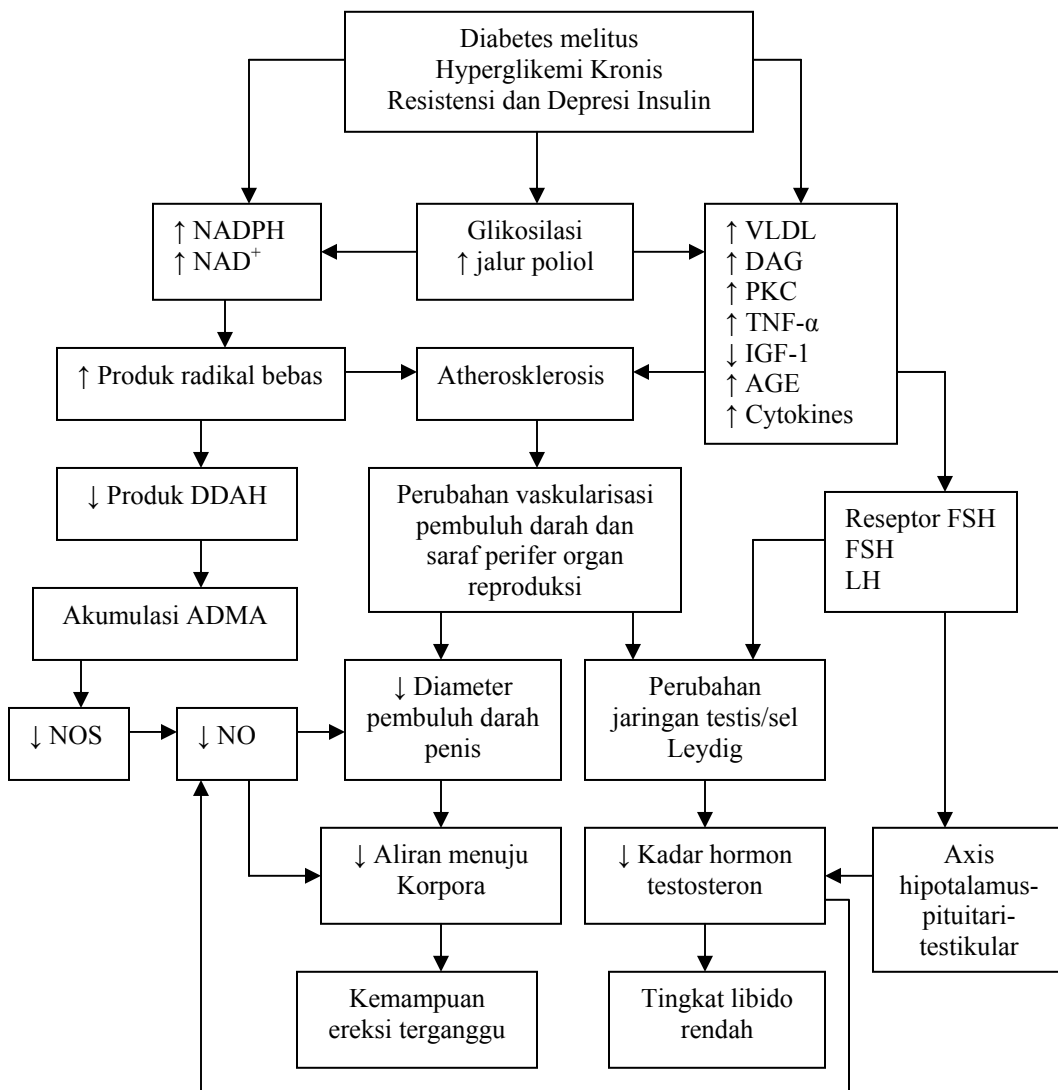
item pertanyaan di beri rentang skor 0-5. Jika hasil penjumlahan dari 5 item pertanyaan hasilnya kurang atau sama dengan 21 maka menunjukkan adanya gejala disfungsi ereksi^{47,54}.

2.3.2.3. Gangguan ejakulasi

Ejakulasi terlambat (*retrograde ejaculation*) : Merupakan ketidakmampuan mengalami ejakulasi dalam vagina dapat berupa primer yaitu tidak pernah mencapai ejakulasi dan sekunder yaitu sebelumnya pernah mencapai ejakulasi dengan normal, tetapi karena sebab tertentu mengalami hambatan ejakulasi dalam vagina⁹. Penyebabnya dapat berupa faktor fisik seperti gangguan anatomis kelamin, kerusakan saraf, obat-obat yang mengganggu saraf simpatik dan faktor psikis seperti perasaan berdosa atau kotor tentang seks, takut terjadi kehamilan⁸.

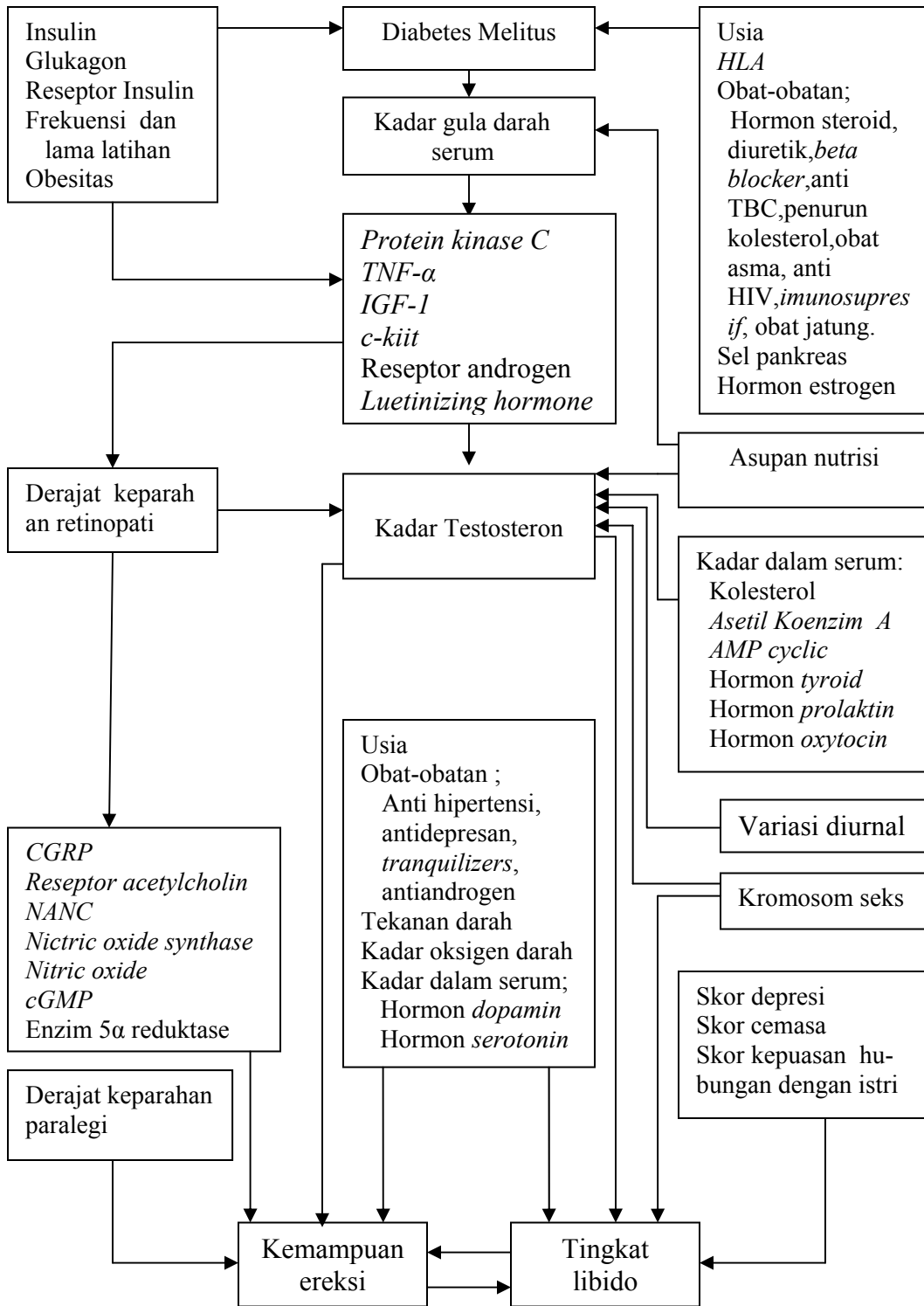
Ejakulasi dini (*premature ejaculation*) : Adalah gangguan yang dikaitkan dengan kuantitas dari periode waktu aktifitas seksual laki-laki dengan kemampuan memasukkan penis ke vagina sebelum terjadi ejakulasi. Ejakulasi dini adalah ejakulasi yang terjadi sebelum penetrasi penis pada vagina^{7,9,29} atau setelah terjadi penetrasi singkat pada vagina¹⁰.

Penyebab umumnya adalah akibat psikis yaitu hubungan yang tidak harmonis, perasaan tidak senang atau takut dengan wanita atau sensitifitas berlebihan pada sensasi erotis^{8-9,51}.



Gambar 2.1 : Skema patofisiologi gangguan fungsi seksual pada pria penderita diabetes melitus

2.4. Kerangka teori

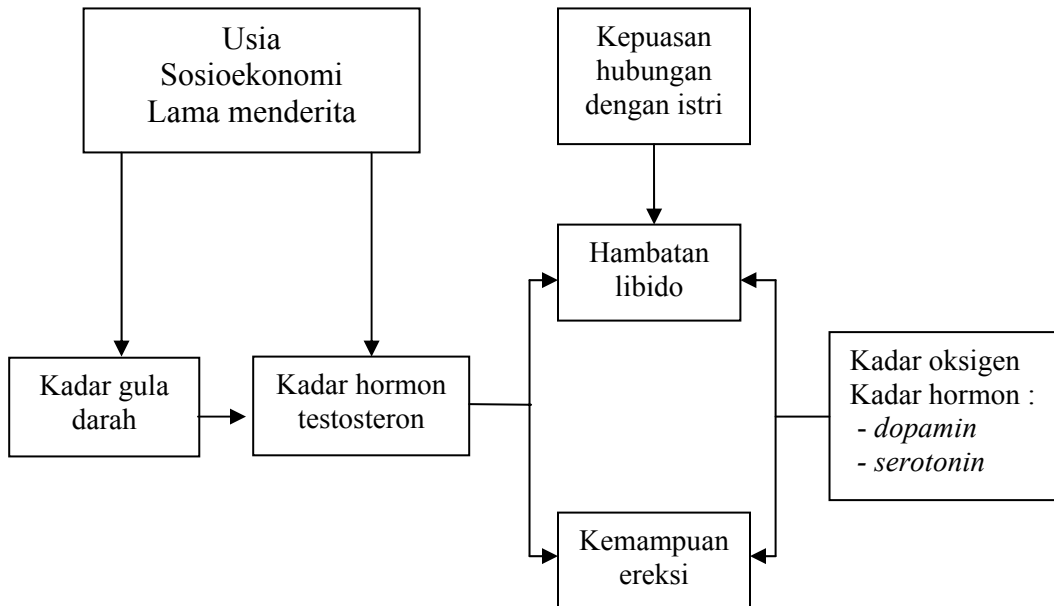


Gambar. 2.2 : Kerangka teori

Keterangan gambar :

- HLA = *Human leucocyte antigens*
TNF- α = *Tumor necrosis factor - alpha*
IGF-1 = *Insulin-like growth factor - 1*
AMP cyclic = *Adenin monophosphate cyclic*
CGRP = *Calcitonin gene-related peptide*
NANC = *Nonadrenergic-noncholinergic*
cGMP = *Cyclic guanosine monophosphate*

2.4. Kerangka konsep



Gambar 2.3. Kerangka konsep

2.6. Keterbatasan penelitian

Fungsi seksual terkait dengan kadar dan efek hormon testosteron. Kadar hormon testosteron dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti faktor genetik (kromosom seks), hormon-hormon yang mengatur testosteron, proses biosintesis testosteron sedangkan efektifitas hormon testosteron tergantung pada enzim *5 α -reductase* dan reseptor-reseptor androgen untuk menjadikan testosteron yang aktif, reseptor *acetylcholine*, pada penelitian ini faktor-faktor tersebut tidak diteliti karena cepatnya enzim ini mengalami pemecahan⁵⁵, karena umumnya sekresi yang dikeluarkan dalam jumlah yang sangat kecil, masa kerja yang cepat²². Selain itu juga tidak meneliti hormon yang mengaturnya (hormon pituitari anterior) kadang-kadang untuk *LH* dan *FSH* sulit terdeteksi⁴¹, ataupun hormon lain seperti dopamin dan serotonin karena pasien tidak dalam keadaan sakit. Juga tidak mengukur kadar oksigen karena pasien dianggap tidak sakit sistemik dan dalam ruang terbuka yang cukup oksigen.

Pada penelitian ini juga usia penderita tidak dikelompokkan karena diabetes tipe 2 umumnya dirasakan atau didiagnosis pertama kali saat sudah berusia dewasa tua (40 tahun ke atas), keadaan organ reproduksi penderita diabetes yang lama dan tidak terkendali hampir sama kondisi organ reproduksi dengan proses penuaan, demikian pula dengan lama menderita karena sulitnya menetapkan pastinya penderita mulai menderita diabetes.. Demikian pula dari segi psikologis penelitian ini tidak mengkaji faktor kepuasan pasien terhadap hubungannya dengan istrinya sebelumnya karena penderita dipilih yang masih aktif secara seksual dengan istrinya.

2.7. Hipotesis

Hipotesis penelitian yang disusun adalah sebagai berikut :

2.6.1. Hipotesis mayor ;

- 1). Terdapat hubungan antara kadar gula darah, kadar hormon testosteron dan fungsi seksual pada pria penderita diabetes melitus.
- 2). Terdapat perbedaan antara kadar gula darah, kadar hormon testosteron pada penderita diabetes melitus yang mengalami disfungsi seksual dengan yang tidak mengalami disfungsi seksual.

2.6.2. Hipotesis minor ;

- 1). Terdapat hubungan antara kadar gula darah dengan kadar hormon testosteron pada pria penderita diabetes melitus.
- 2). Terdapat hubungan antara kadar gula darah dengan libido pada pria penderita diabetes melitus.
- 3). Terdapat hubungan antara kadar gula darah dengan kemampuan ereksi pada pria penderita diabetes melitus
- 4). Terdapat hubungan antara kadar hormon testosteron dengan libido pada pria penderita diabetes melitus.
- 5). Terdapat hubungan antara kadar hormon testosteron dengan kemampuan ereksi pada pria penderita diabetes melitus
- 6). Terdapat perbedaan antara kadar gula darah pria penderita diabetes melitus yang mengalami penurunan libido dengan yang tidak mengalami penurunan libido.
- 7). Terdapat perbedaan antara kadar gula darah pria penderita diabetes melitus yang mengalami penurunan gangguan ereksi dengan yang tidak mengalami gangguan ereksi.

- 8). Terdapat perbedaan antara kadar hormon testosteron pria penderita diabetes melitus yang mengalami penurunan libido dengan yang tidak mengalami penurunan libido.
- 9). Terdapat perbedaan antara kadar hormon testosteron pria penderita diabetes melitus yang mengalami gangguan ereksi dengan yang tidak mengalami gangguan ereksi.

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1. Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *observasional analitik* terhadap kadar gula darah, hormon testosteron dan fungsi seksual dengan menggunakan pendekatan studi belah lintang (*cross sectional*) yang dilakukan pada pria penderita diabetes melitus usia 20 – 50 tahun.

3.2. Populasi dan sampel penelitian

3.2.1. Populasi

Adalah penderita diabetes melitus tipe 2 dengan usia diantara 20 – 50 tahun yang bertempat tinggal di sekitar kota Martapura dan pernah berobat di RSUD Ratu Zalecha Martapura.

3.2.2. Sampel

Pengambilan sampel dengan acak sederhana dalam masa penelitian sampai mencukupi jumlah yang ditetapkan.

Memiliki kriteria inklusi

- Diabetes mellitus tipe 2
- Usia 20 – 50 tahun
- Memiliki istri dan aktif secara seksual
- Bersedia menjadi sampel penelitian
- Tekanan darah $\leq 139/89$ mmHg
- Bebas obat yang dapat menyebabkan gangguan seksual (obat hipertensi, hormon estrogen, anti depresan, *tranquillizer*).

Kriteria eksklusi :

- Mengalami penyakit sistemik kronik *stroke*, gagal ginjal, jantung, pembesaran kelenjar *tyroid*.
- Mengalami trauma tulang belakang sehingga terjadi kelumpuhan organ tubuh bagian bawah (paraplegi)
- Mengalami disfungsi seksual primer
- Mengalami gangguan psikis/depresi sebelum diabetes.
- Mikroangiopati dengan pemeriksaan retina.

Besar sampel menurut Bailey untuk penelitian menggunakan analisis data statistik, ukuran sampel yang paling minimum adalah 30 dan menurut Gay ukuran minimum sampel untuk metode *deskriptif korelasional* adalah 30 subjek⁵⁶ dan menurut rumus untuk menentukan besar sampel penelitian korelasi adalah⁵⁷.

$$n = \left[\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \left[\frac{(1+r)}{(1-r)} \right]} \right]^2 + 3$$

n = besar sampel

α = tingkat kemaknaan = 0,05 (5 %)

$Z\alpha$ = deviat baku alpha = 1,64

β = *power* 90 %

$Z\beta$ = deviat baku beta = 1,28

r = koefisien korelasi = 0,55⁵⁸

Maka sampel yang diambil :

$$\begin{aligned} &= \left[\frac{1,64 + 1,28}{0,5 \ln \left[\frac{(1 + 0,55)}{(1 - 0,55)} \right]} \right]^2 + 3 \\ &= 25 \end{aligned}$$

Sedangkan dalam tabel besar sampel untuk uji hipotesis koefisien korelasi dengan $r = 0,55$, $\alpha = 0,05$ dan *power* 90 % adalah 31⁵⁹.

Ditambah 10 % jadi jumlah sampel sebanyak 34 dibulatkan 40 orang.

3.3. Bahan dan alat

1. Bahan yang diambil adalah serum darah untuk diperiksa kadar gula darah dan kadar hormon testosteron penderita diabetes melitus, skor akhir gambaran fungsi seksual penderita diabetes melitus dan reagen pemeriksaan kadar gula darah dan hormon testosteron.
2. Alat
 - *Elx800 Universal Microplat Reader Biotec Instruments Inc prog.KC4*
 - *Spectrophotometer ; eppendorf ecom-f6124*
 - *Inhibite Sexual Desire Quizt*
 - *International Index Erektion Function-5*

3.4. Data yang dikumpulkan

- Identitas penderita berupa nama, umur, pekerjaan, alamat, penghasilan (acuan UMR Kalimantan Selatan, sumber : Disnakertrans Prop. Kalsel, 2007), lama menderita, penggunaan obat anti diabetika.
- Hambatan libido (*ISD Quiz*)
- Kemampuan ereksi penis (*IIEF-5*)
- Kadar hormon testosteron serum
- Kadar gula darah yang terdiri kadar gula darah puasa dan 2 jam *PP* (*postprandial* = sesudah makan)
-

3.5. Cara Kerja

1. Pengambilan testosteron serum dengan mengambil darah penderita sebanyak 1 kali dengan penderita diistirahatkan \pm 30 menit pada pagi hari dan dilakukan pengukuran dengan metode radioimmunoassay.
2. Pengambilan gula darah diambil dengan cara sampel sebelumnya dipuasakan \pm 6 jam malam hari dan pagi hari dilakukan pengambilan darah pada saat masih puasa dan 2 jam *PP (postprandial)* atau 2 jam sesudah makan, kemudian spesimen dilakukan pengukuran dengan metode enzimatik ; *glucose oxidase*.
3. Fungsi seksual penderita di kaji dengan *ISD Quiz* untuk mengetahui libido dan *IIEF-5* untuk mengkaji kemampuan ereksi penis. Pengkajian dengan cara responden diminta mengisi jawaban daftar pertanyaan atau mengisi jawaban dengan dibimbing orang lain yaitu perawat setempat.

3.6. Variabel penelitian

1. Variabel bebas adalah kadar gula darah penderita pria diabetes melitus .
2. Variabel perantara adalah kadar hormon testosteron pada penderita pria diabetes melitus.
3. Variabel terikat atau terpengaruh adalah fungsi seksual penderita pria diabetes melitus yang meliputi libido seksual dan kemampuan ereksi.
4. Variabel perancu : usia, lama DM, sosioekonomi, *serotonin*, *dopamin*, kadar oksigen dalam darah dan kepuasan hubungan dengan istri.

Definisi operasional

No	Definisi Operasional	Skala	Satuan
01	Penderita DM tipe II tak terkontrol adalah penderita DM yang mengalami resistensi insulin dengan kadar gula darah puasa > 126 mg/dl, glukosa darah 2 jam <i>PP</i> > 180 mg/dl yang didapat dari riwayat medis terbaru	<i>Rasio</i>	Orang
02	Gula darah adalah kadar gula yang terdapat di dalam serum penderita DM yang diambil saat puasa \pm 6 jam dan 2 jam <i>PP</i> , diukur dengan dengan metode enzimatis ;GOD-PAP	<i>Rasio</i>	mg/dl
03	Hormon testosteron adalah kadar hormon testosteron pada serum darah yang diambil IV pada penderita DM di pagi hari setelah istirahat \pm 30 menit dan diukur dengan metode radioimmunoassay	<i>Rasio</i>	(1) rendah bila <3,0 ng/dl (2) normal bila \geq 3,0 ng/dl
04	Libido adalah jumlah kumulatif skor dorongan/kegairahan/keinginan seksual pada penderita DM terhadap pasangannya yang diukur dengan <i>ISD Quiz</i>	<i>Ordinal</i>	(1) Terganggu bila skor sama/diatas 121. (2) Tidak terganggu bila skor dibawah 121
05	Kemampuan ereksi adalah jumlah kumulatif skor kemampuan mencapai dan mempertahankan rigiditas penis yang cukup penderita DM untuk melakukan penetrasi pada pasangannya yang dikaji dengan <i>IIEF-5</i>	<i>Ordinal</i>	(1) Terganggu bila skor dibawah/sama dengan 21 (2) Tidak terganggu bila skor diatas 21.

3.7. Pengolahan dan analisis data

Data yang terkumpul akan dilakukan data *cleaning*, *coding*, tabulasi dan pemasukan data ke dalam komputer selanjutnya untuk dianalisis dengan *SPSS versi 11,5 for windows*.

Analisis data dilakukan dengan cara :

1. *Univariat* untuk melihat rata-rata nilai umur, lama sakit, kadar gula darah, perilaku minum obat anti diabetes, pendidikan, pekerjaan, penghasilan, kondisi fungsi seksual dan kadar hormon testosteron, dijelaskan dengan tabel frekuensi dan gambar .
2. *Bivariat* ; untuk mengetahui hubungan variabel dan uji beda, sebelumnya data dari hasil penelitian yang sudah diolah dianalisis dengan uji *Shapiro Wilk* untuk mengetahui sebaran datanya. Pada pegujian korelasi karena sebaran data kadar hormon testosteron, libido dan kemampuan ereksi tidak normal maka dianalisis dengan uji non parametrik ; korelasi *Spearman's rho* yang diuji dengan tingkat signifikansi α 0,05, kemudian diinterpretasikan derajat hubungannya. Sedangkan uji beda karena sebaran data normal maka dipakai uji t sampel tidak berpasangan yang diuji pada tingkat signifikansi α 0,05.

3.8. Etika penelitian

1. Responden dimintakan persetujuan (*informed consent*) untuk berpartisipasi dalam penelitian sebagai sampel setelah mendapatkan penjelasan mengenai penelitian.
2. Responden tidak dibebani biaya untuk pengambilan data yang diperlukan peneliti.
3. Kepentingan dan kerahasiaan responden dijaga dalam penelitian ini
4. *Ethical clearance* nomor 83/EC/FK/RSDK/2006 yang diterbitkan oleh komisi etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan RS dr. Kariadi Semarang (terlampir)

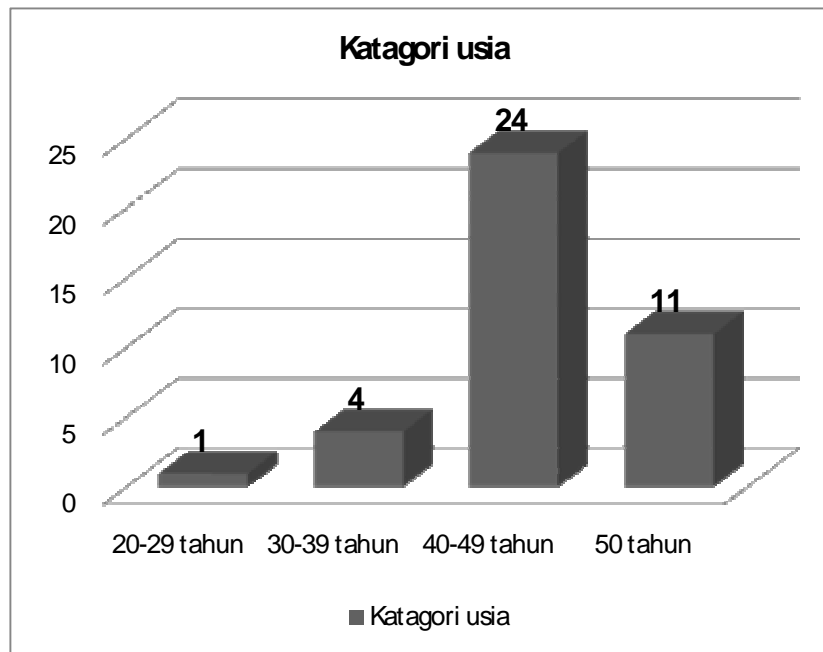
BAB 4

HASIL PENELITIAN

4.1. Gambaran Umum

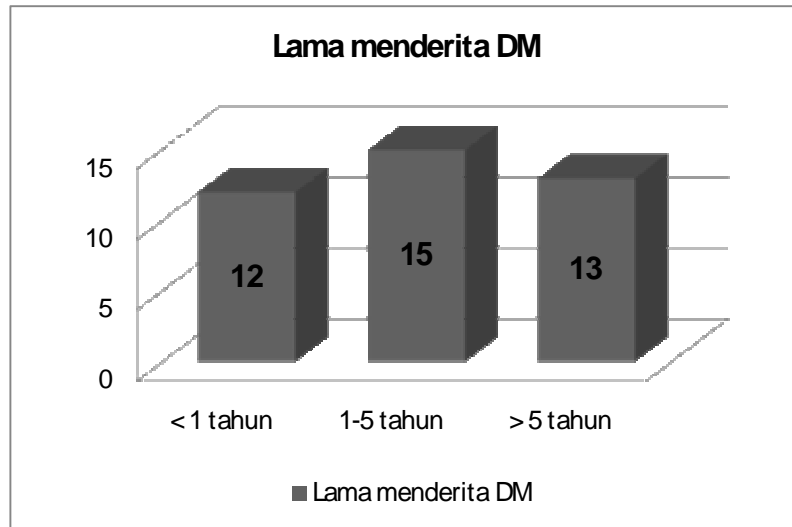
Telah dilakukan penelitian terhadap 40 pria penderita diabetes melitus tipe 2 yang berobat jalan di poliklinik penyakit dalam RSUD Ratu Zalecha Martapura, dengan data karakteristik umum meliputi umur, penderita, lama menderita diabetes mellitus, minum obat anti diabetes, tingkat pendidikan, pekerjaan dan penghasilan.

Dari karakter umur sampel di katagorikan dalam 4 katagori yaitu 1 orang (2,5 %) usia 20-29 tahun, 4 orang (10 %) usia 30-39 tahun, 24 orang (60 %) usia 40-49 tahun dan 11 orang (27,5 %) usia 50 tahun, dapat dilihat pada gambar 4.1,



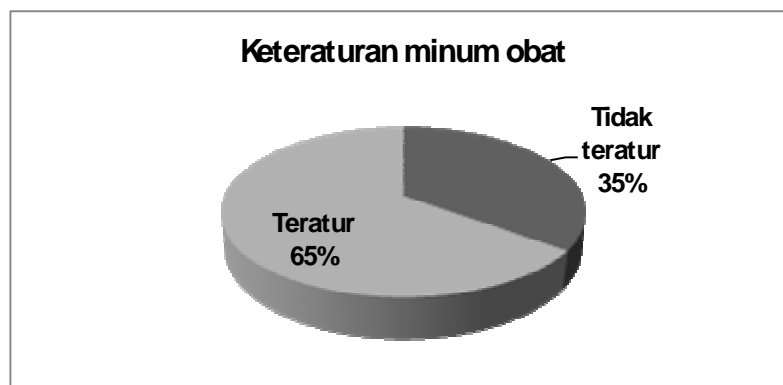
Gambar 4.1. Histogram frekuensi usia penderita dalam katagori

Data lama menderita diabetes melitus meliputi kurang dari 1 tahun 12 orang (30 %), antara 1 tahun sampai 5 tahun 15 orang (37,5 %), dan diatas 5 tahun ada 13 orang (32,5 %), dapat dilihat pada gambar 4.2.



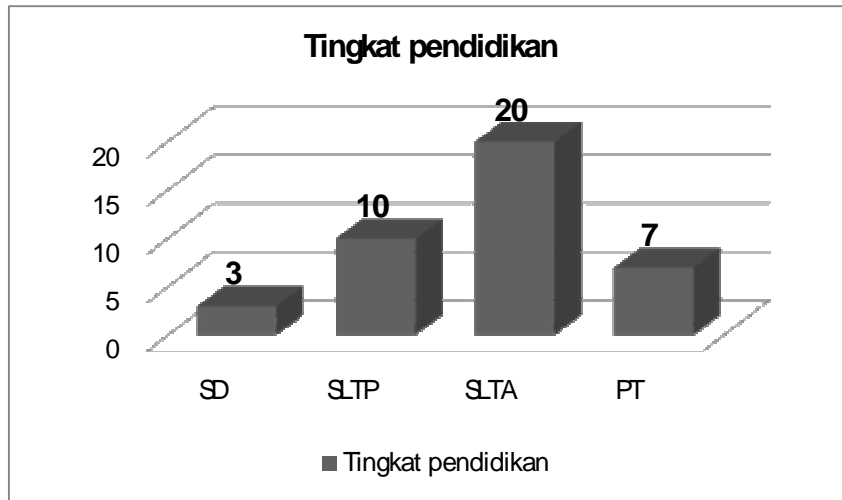
Gambar 4. 2. Histogram frekuensi lama menderita diabetes melitus

Adapun perilaku minum obat anti diabetes pada sampel terdapat 26 orang (65 %) menyatakan minum obat teratur dan 14 orang (35 %) yang tidak teratur (lebih memilih obat tradisional yang belum dibuktikan secara ilmiah).



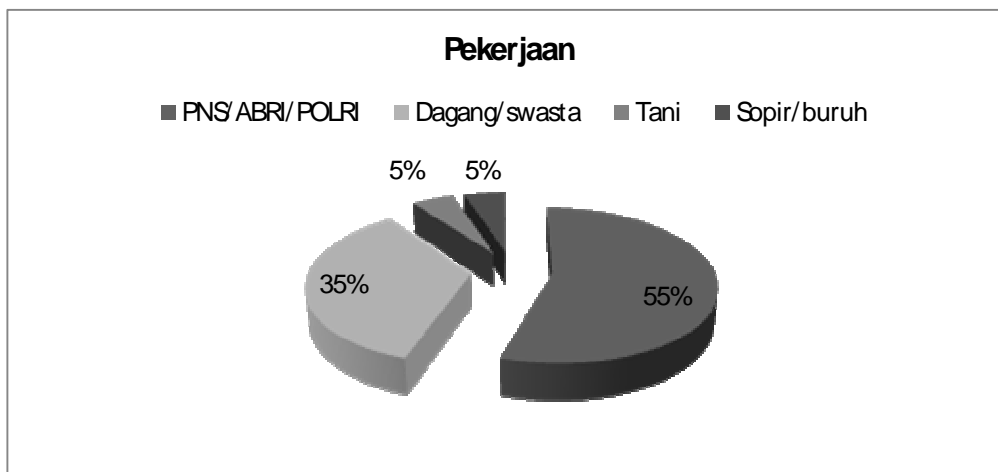
Gambar 4.3. Prosentase keteraturan minum obat anti diabetes penderita diabetes melitus

Tingkat pendidikan sampel meliputi 3 orang (7,5 %) SD, 10 orang (25 %) berpendidikan SLTP, 20 orang (50 %) berpendidikan SLTA dan 7 orang (17,5 %) berpendidikan perguruan tinggi



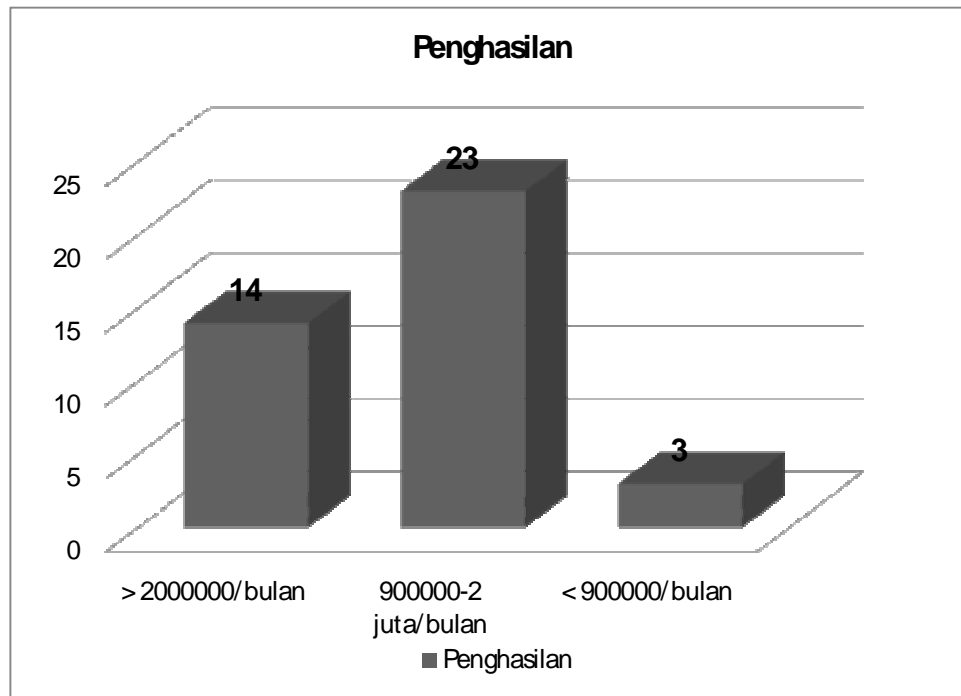
Gambar 4.4. Histogram frekuensi tingkat pendidikan penderita

Karakter pekerjaan sampel cukup bervariasi yang meliputi 22 orang (55 %) sebagai PNS/POLRI/ABRI, 14 orang (35 %) wiraswasta, 2 orang (5 %) tani dan 2 orang (5 %) sebagai sopir.



Gambar 4.5. Prosentase jenis pekerjaan penderita

Tingkat penghasilan sampel perbulan dikatagorikan dalam 3 katagori meliputi penghasilan di bawah 900.000 rupiah per bulan ada 3 orang (7,5%), penghasilan 900.000 rupiah sampai 2 juta rupiah per-bulan 23 orang (57,5 %) dan diatas 2 juta rupiah per bulan 14 orang (35 %).



Gambar 4.6. Histogram frekuensi penghasilan penderita per bulan

4.2. Distribusi frekuensi kadar gula darah, hormon testosteron dan fungsi seksual

Adapun data kadar gula darah, kadar hormon testosteron, hambatan libido dan kemampuan ereksi pada penderita diabetes melitus yang diteliti dapat dilihat pada pembahasan di bawah ini

Tabel 4.1. Distribusi frekuensi penderita diabetes melitus berdasarkan kadar gula darah puasa

Gula darah puasa	f	%
< 126 mg/dl	10	25
≥ 126 mg/dl	30	75
Total	40	100

Dari tabel 4.1. dapat dilihat frekuensi kadar gula darah puasa pada penderita diabetes melitus didapatkan 10 orang (25 %) kadar gula dalam darahnya < 126 mg/dl dan 30 orang (75 %) ≥ 126 mg/dl.

Tabel 4.2. Distribusi frekuensi penderita diabetes melitus berdasarkan kadar gula darah 2 jam *PP* (*postprandial*)

Gula darah 2 jam <i>PP</i>	f	%
< 180 mg/dl	7	17,5
≥ 180 mg/dl	33	82,5
Total	40	100

Pada tabel 4.2. terdapat 7 orang (17,5 %) penderita diabetes melitus kadar gula darah 2 jam sesudah makan < 180 mg/dl dan 33 orang (82,5 %) kadar gula darah 2 jam sesudah makan ≥ 180 mg/dl.

Tabel 4.3. Distribusi frekuensi penderita diabetes melitus berdasarkan kadar hormon testosteron

Hormon testosteron	f	%
≥ 3,0 ng/dl	6	15
< 3,0 ng/dl	34	85
Total	40	100

Pada tabel 4.3. terdapat 6 orang (15 %) penderita diabetes melitus kadar hormon testosteron ≥ 3,0 ng/dl dan 34 orang (85 %) memiliki kadar hormon testosteron < 3,0 ng/dl

Tabel 4.4. Distribusi frekuensi penderita diabetes melitus berdasarkan hambatan libido

Hambatan libido (<i>ISD</i>)	f	%
-------------------------------------	----------	----------

< 121	11	27,5
≥ 121	29	72,5
Total	40	100

Dari tabel 4.4. sebanyak 11 orang (27,5 %) penderita diabetes melitus nilai ISD (hambatan libido) < 121 dan 29 orang (72,5 %) nilai ISD (hambatan libidonya) ≥ 121.

Tabel 4.5. Distribusi frekuensi penderita diabetes melitus berdasarkan kemampuan ereksi

Kemampuan ereksi (IIEF-5)	f	%
> 21	8	20
≤ 21	32	80
Total	40	100

Dari tabel 4.5. dapat dilihat terdapat 8 orang (20 %) penderita diabetes melitus yang memiliki nilai IIEF-5 (kemampuan ereksi) > 21 dan 32 orang (80 %) penderita diabetes mellitus yang memiliki nilai IIEF-5 (kemampuan ereksi) ≤ 21.

4.3. Analisis uji hubungan

Dari uji korelasi *Spearman's rho* menunjukkan adanya hubungan yang antara kadar gula darah, kadar hormon testosteron dan fungsi seksual pada penderita diabetes mellitus dengan tingkat signifikan $\alpha = 0,05$.

4.3.1. Uji hubungan kadar gula darah puasa dengan kadar hormon testosteron dan fungsi seksual penderita diabetes mellitus

Tabel 4.6. Uji korelasi kadar gula darah puasa dengan kadar hormon

testosteron, hambatan libido dan kemampuan ereksi.

Variabel	r	p
Hormon testosteron	-0,615	0,000
Hambatan libido	0,462	0,003
Kemampuan ereksi	-0,536	0,000

Uji korelasi *Spearman's rho*

Hasil uji hubungan antara kadar gula darah puasa dengan kadar testosteron didapatkan ada hubungan negatif antara kadar gula darah puasa dengan kadar hormon testosteron pada penderita diabetes melitus dengan kekuatan korelasi yang kuat dan bermakna.

Uji hubungan antara kadar gula darah puasa dengan hambatan libido didapatkan ada hubungan positif antara kadar gula darah puasa dengan hambatan libido pada penderita diabetes melitus dengan kekuatan korelasi sedang dan bermakna.

Hasil uji hubungan kadar gula darah puasa dengan kemampuan ereksi didapatkan ada hubungan negatif antara kadar gula darah puasa dengan kemampuan ereksi pada penderita diabetes melitus dengan kekuatan korelasi sedang dan bermakna.

4.3.2. Uji hubungan kadar gula darah 2 jam PP dengan kadar hormon testosteron, dan fungsi seksual penderita diabetes melitus.

Tabel 4.7. Uji korelasi kadar gula darah 2 jam PP dengan kadar hormon

testosteron, hambatan libido dan kemampuan ereksi.

Variabel	r	p
Hormon testosteron	-0,514	0,001
Hambatan libido	0,412	0,008
Kemampuan ereksi	-0,481	0,002

Uji korelasi *Spearman's rho*

Hipotesis penelitian adanya hubungan kadar gula darah 2 jam sesudah makan dengan kadar testosteron, hambatan libido dan kemampuan ereksi pada penderita diabetes melitus, dari hasil uji hubungan antara kadar gula darah 2 jam sesudah makan dengan kadar hormon testosteron didapatkan ada hubungan negatif antara kadar gula darah 2 jam sesudah makan dengan kadar hormon testosteron dengan kekuatan korelasi sedang yang bermakna.

Hasil uji hubungan antara kadar gula darah 2 jam sesudah makan dengan hambatan libido didapatkan ada hubungan positif antara kadar gula darah 2 jam sesudah makan dengan hambatan libido dengan kekuatan korelasi sedang yang bermakna.

Adapun hasil uji hubungan antara kadar gula darah 2 jam sesudah makan dengan kemampuan ereksi didapatkan ada hubungan negatif antara kadar gula darah 2 jam sesudah makan dengan kemampuan ereksi dengan kekuatan korelasi sedang yang bermakna.

4.3.3. Uji hubungan kadar hormon testosteron, dan fungsi seksual penderita diabetes melitus.

Tabel 4.8. Uji korelasi kadar hormon testosteron dengan hambatan libido dan kemampuan ereksi.

Kondisi seksual	r	p
Hambatan libido	-0,585	0,000
Kemampuan ereksi	0,550	0,000

Uji korelasi *Spearman's rho*

Hipotesis penelitian adalah adanya hubungan antara kadar hormon testosteron dengan hambatan libido dan kemampuan ereksi pada penderita diabetes melitus dan uji hubungan antara kadar hormon testosteron dengan hambatan libido penderita diabetes melitus menunjukkan bahwa ada hubungan negatif antara kadar hormon testosteron dengan hambatan libido pada penderita diabetes mellitus dengan kekuatan korelasi sedang yang bermakna.

Sedangkan pada uji hubungan antara kadar hormon testosteron dengan kemampuan ereksi menunjukkan ada hubungan positif antara kadar hormon testosteron dengan kemampuan ereksi pada penderita diabetes melitus dengan kekuatan sedang yang bermakna.

4.4. Analisis uji beda

Dari analisa uji beda rerata kadar gula darah baik yang puasa atau 2 jam sesudah makan dan uji beda rerata kadar hormon testosteron pada keadaan libido yang terganggu dengan yang tidak dan kemampuan ereksi yang terganggu dengan yang tidak didapatkan hasil sebagai berikut :

4.4.1. Uji beda kadar gula darah dan kadar hormon testosteron pada keadaan libido penderita diabetes melitus

Tabel 4.9. Uji beda kadar gula darah puasa, 2 jam *PP*, hormon testosteron pada hambatan libido

Kimia darah	df	p value	CI 95 %
Gula darah puasa	38	0,000	-115,974 s/d -37,085
Gula darah 2 jam <i>PP</i>	38	0,036	-113,540 s/d -3,984
Hormon testosteron	38	0,000	0,7729 s/d 1,91572

Uji t sampel tidak berpasangan

Hasil tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rerata kadar gula darah puasa, kadar gula darah 2 jam sesudah makan dan kadar hormon testosteron pada penderita diabetes melitus yang mengalami hambatan libido dan yang tidak mengalami hambatan libido dimana kadar gula darah puasa dan 2 jam sesudah makan lebih tinggi pada hambatan libido yang tinggi dibanding hambatan libido yang rendah dan kadar testosteron yang rendah pada hambatan libido yang tinggi dibanding hambatan libido yang rendah.

4.4.2. Uji beda kadar gula darah puasa, 2 jam *PP* dan hormon testosteron pada kemampuan ereksi pasien diabetes melitus

Tabel 4.10. Uji beda kadar gula darah puasa, 2 jam *PP*, hormon testosteron pada keadaan kemampuan ereksi

Kimia darah	df	p value	CI 95 %
Gula darah puasa	38	0,000	-136,934 s/d -53,253
Gula darah 2 jam <i>PP</i>	38	0,005	-144,041 s/d -27,209
Hormon testosteron	38	0,000	1,1623 s/d 2,3039

Uji t sampel tidak berpasangan

Hasil di atas menunjukkan terdapat perbedaan rerata kadar gula darah puasa, kadar gula darah 2 jam sesudah makan dan kadar hormon testosteron pada penderita diabetes melitus yang mengalami gangguan ereksi dan yang tidak mengalami gangguan ereksi dimana kadar gula darah puasa dan 2 jam sesudah makan lebih tinggi pada penderita yang mengalami gangguan ereksi dibanding yang tidak mengalami gangguan ereksi dan kadar testosteron yang rendah pada yang penderita yang mengalami gangguan ereksi dibanding yang tidak mengalami gangguan ereksi.

BAB 5

PEMBAHASAN

Penderita diabetes melitus terbanyak adalah pada usia 40 tahun ke atas, sesuai dengan pendapat beberapa ahli bahwa diabetes tipe 2 adalah jenis yang paling sering dijumpai pada pasien dengan usia diatas 40 tahun⁶⁰⁻⁶¹, tetapi tidak menutup kemungkinan pula timbul pada usia diatas 20 tahun²⁶. Karena diabetes melitus tipe 2 memiliki periode waktu yang lama, tenang dan tanpa memperlihatkan gejala yang berlangsung beberapa tahun sehingga pasien tidak dilakukan diagnosa hingga usia mereka 40 tahun⁶¹.

Adapun penurunan kadar hormon testosteron terjadi dengan semakin bertambahnya usia yaitu 90 % terjadi pada pasien dengan usia 50 tahun, 87,5 % pada pasien dengan usia sekitar 40 tahun dan 75 % pada pasien dengan usia sekitar 30 tahun, sedangkan pada satu pasien dengan usia 20 tahun kadar hormon testosteron ditemukan normal. Hal ini sesuai dengan beberapa teori yang menyatakan pada pria dengan semakin bertambahnya usia maka akan terjadi penurunan kadar hormon testosteron. Menurunnya kadar testosteron ini dikarenakan penurunan *IGF-I*, peningkatan aromatisasi testosteron menjadi estrogen^{42,62}, walaupun kadar hormon testosteron sampai usia 55-60 tahun relatif stabil dan baru setelah usia 60 tahun akan terjadi penurunan yang signifikan^{42,63} yang berarti kondisi penurunan kadar hormon testosteron pada penderita diabetes melitus bukan hanya karena usia tetapi dapat pula terkait dengan kondisi diabetesnya dimana terjadi hiperglikemia yang berkepanjangan.

Demikian pula jumlah pasien dengan keadaan hambatan libido dan berkurangnya kemampuan ereksi semakin meningkat jumlahnya dengan semakin meningkatnya usia

pasien. Seperti yang dikemukakan seorang sexolog bahwa usia tua berhubungan dengan menurunnya libido seksual, frekuensi koitus terutama sesudah usia 60 tahun dimana semakin sulit mendapatkan ereksi yang salah satu penyebabnya adalah jumlah testosteron yang berkurang di dalam darah⁶².

Lamanya menderita diabetes melitus pada pasien didapatkan terbanyak diatas 1 tahun dan dihubungkan dengan kondisi kadar hormon testosteron serta disfungsi seksual didapatkan jumlah pasien dengan waktu menderita diabetes yang semakin lama semakin banyak jumlah pasien yang menurun kadar hormon testosteronnya (67 % pasien dibawah 1 tahun, 87 % pasien 1-5 tahun dan 100% pasien diatas 5 tahun), demikian pula jumlah pasien yang kemampuan seksualnya menurun semakin banyak ditemukan pada pasien yang menderita semakin lama menderita ; hambatan libido 58,3 % pada pasien dibawah 1 tahun, 73 % pada pasien 1-5 tahun, 85 % pada pasien diatas 5 tahun dan gangguan ereksi 58,3 % pada pasien dibawah 1 tahun, 80 % pada pasien 1-5 tahun dan 100 % pada pasien diatas 5 tahun. Hal ini seperti yang dikemukakan seorang ahli semakin lama menderita diabetes melitus neuropati semakin jauh terjadi sehingga gangguan ereksi semakin sering ditemukan⁶¹.

Pada variabel keteraturan minum obat anti diabetes didapatkan pasien yang teratur minum obat mengalami kenaikan gula darah dan penurunan kadar testosteron yang lebih banyak dibandingkan dengan pasien yang tidak teratur. Pasien yang teratur minum obat sebanyak 77 % gula darah puasa diatas 126 mg/dl, 92,3 % gula darah 2 jam sesudah makan diatas 180 mg/dl, dan 88,5 % kadar testosteron dibawah 3,0 ng/dl dibandingkan pasien yang tidak teratur minum obat yaitu 71,4 % gula darah puasa diatas 126 mg/dl, 64,3 % gula darah 2 jam sesudah makan diatas 180 mg/dl dan 78,6 % testosteron

dibawah 3,0 ng/dl. Demikian pula dengan keadaan fungsi seksual pasien yang teratur minum obat, hambatan libido dan penurunan kemampuan ereksi lebih banyak dibandingkan pasien yang tidak teratur minum obat.

Kenyataan ini dapat dikaitkan dengan pendapat beberapa ahli yang mengatakan bahwa penatalaksanaan untuk mengontrol diabetes melitus dilakukan tidak hanya dengan obat saja tetapi juga meliputi banyak aspek seperti diet yang benar, orah raga dan aktivitas yang teratur dan kontrol berat badan juga dapat mempengaruhi fluktuasi dan keberhasilan mengendalikan gula darah⁶⁰⁻⁶¹.

Dari variabel pendidikan didapatkan bahwa semakin rendah pendidikan pasien maka kadar gula darah diatas normal, kadar hormon testosteron dibawah normal, hambatan libido, gangguan kemampuan ereksi semakin besar, yaitu pada pasien dengan pendidikan sekolah dasar terdapat 100 % dengan keadaan gula darah puasa diatas 126 mg/dl, gula darah 2 jam sesudah makan diatas 180 mg/dl, hormon testosteron dibawah 3,0 ng/dl, hambatan libido, gangguan kemampuan ereksi. Pada pasien dengan pendidikan SLTP berkisar 80 % - 90 %, pasien dengan pendidikan SLTA berkisar 65 % – 80 % dan perguruan tinggi berkisar 57 % -71,4 %.

Demikian pula dengan variabel pekerjaan, kadar gula darah diatas normal, kadar testosteron dibawah normal dan gangguan fungsi seksual lebih banyak ditemukan pada pekerja tani dan buruh yaitu 100 % dari sampel dengan pekerjaan tersebut.

Hal ini sesuai dengan penjelasan bahwa status sosioekonomi yang oleh banyak peneliti bidang kesehatan masyarakat dipandang sebagai kontributor tunggal yang berpengaruh terhadap angka kesakitan, dengan lebih baiknya pendidikan, pekerjaan akan semakin membuka peluang seseorang mendapatkan akses sumber-sumber kesehatan⁶⁴.

Lebih khusus dalam kaitan dengan masalah disfungsi seksual seperti dalam sebuah penelitian dikatakan subjek dengan pendidikan lebih rendah akan memiliki peluang lebih besar mengalami disfungsi seksual yang dapat diasumsikan bahwa karena tidak memiliki pengetahuan yang cukup tentang *sexual relationships* dan cara-cara untuk memperbaikinya⁶⁵.

Dari data penghasilan, keadaan gula darah diatas normal, kadar testosteron, libido dan kemampuan ereksi yang rendah banyak dijumpai pada pasien dengan penghasilan berkisar 900.000 – 2 juta rupiah per bulannya diikuti penghasilan diatas 2 juta rupiah perbulannya. Gambaran ini menjelaskan walaupun ekonomi masyarakat dapat mendukung daya beli namun belum cukup untuk dapat mengatasi masalah kesehatan terutama yang berkaitan dengan perilaku, masih ada bagian lain yang berpengaruh seperti data di atas seperti latar belakang pendidikan, atau pekerjaan seseorang.

Dari hasil penelitian didapatkan adanya hubungan antara kadar gula darah puasa, 2 jam sesudah makan dengan kadar hormon testosteron dan fungsi seksual penderita diabetes melitus demikian pula ada hubungan antara kadar hormon testosteron dengan fungsi seksual.

Kadar gula darah puasa, 2 jam sesudah makan dan hormon testosteron berbeda nyata pada penderita yang mengalami gangguan libido dan ereksi dibandingkan dengan tidak mengalami gangguan

5.1. Hubungan kadar gula darah dengan hormon testosteron

Dari penderita diabetes melitus dengan kadar gula darah puasa diatas 126 mg/dl terdapat 29 orang (72,5%) dengan kecenderungan 5,8 x lebih besar mempunyai kadar testosteron dibawah 3,0 ng/dl dibandingkan penderita diabetes

melitus yang memiliki kadar gula darah puasa dibawah 126 mg/dl sebanyak 5 orang (12,5%).

Demikian pula dengan penderita diabetes melitus dengan kadar gula darah 2 jam sesudah makan diatas 180 mg/dl didapatkan 32 orang (96,97%) dengan kecenderungan 16 x lebih besar memiliki kadar hormon testosteron dibawah 3,0 ng/dl dibandingkan penderita diabetes melitus dengan kadar gula darah 2 jam sesudah makan dibawah 180 mg/dl sebanyak 2 orang (5%).

Pada uji korelasi baik kadar gula darah puasa ataupun 2 jam sesudah makan dengan hormon testosteron didapatkan hubungan yang signifikan dengan interpretasi korelasi sedang sampai kuat dan arah korelasi negatif. Hasil ini menjelaskan bahwa pada penderita diabetes melitus dengan kadar gula darah yang meningkat cenderung diikuti dengan menurunnya kadar hormon testosteron.

Hal ini sesuai dengan salah satu penelitian yang pernah dilakukan yang hasilnya menunjukkan adanya korelasi antara kadar total testosteron dengan gula darah puasa dan BMI⁶⁶ dan penelitian lainnya yang menyatakan laki-laki dengan kegagalan toleransi glukosa ditemukan kadar total testosteron yang rendah³⁸.

Terdapat korelasi positif antara kadar testosteron dengan sensitifitas insulin pada penderita diabetes melitus tipe 2 dengan resistensi insulin dengan kegagalan toleransi glukosa yang akan mengalami penurunan tingkat *SHBG*⁶⁷.

Pada penderita diabetes melitus yang *hyperglikemia* kronis akan menyebabkan peningkatan aktifitas *PKC*, *TNF α* yang dapat menyebabkan gangguan integritas struktur dan fungsi vaskular serta sistem saraf perifer. Selain itu pula juga dapat

terjadi penurunan ekspresi *IGF-I* akibat tidak cukupnya atau tidak sensitifnya insulin menyebabkan terjadinya penurunan respon sel *Leydig* terhadap *LH*.

Dengan resistensinya insulin pada testis juga akan terjadi penurunan *signaling SCF* sehingga akan mempengaruhi replikasi sel *Leydig* di testes menyebabkan menurunnya produksi hormon testosteron, selain itu juga menyebabkan berkurangnya reseptor androgen pada sel *Leydig* sehingga juga akan mempengaruhi kadar hormon testosteron.

Selain itu akibat resistensi insulin menyebabkan minimnya stimulus insulin pada sel *Leydig* yang menyebabkan penurunan ekspresi *mRNA* untuk reseptor *FSH* yang mempengaruhi pembentukan FSH sehingga mengganggu mekanisme hubungan FSH dan *LH*.

Keadaan-keadaan tadi menyebabkan penurunan jumlah sel-sel *Leydig* dan kegagalan fungsi sel, dan kombinasi kedua hal tadi akan menyebabkan menurunnya biosintesis androgen dan menurunnya kadar hormon testosteron dalam serum.

Dalam satu penelitian dibuktikan bahwa ada hubungan terbalik antara kadar gula darah dengan testosteron total, pada penderita diabetes melitus tipe 2 dengan obesitas setelah 3 bulan diberikan terapi *metformin* dan diet rendah kalori terjadi peningkatan kadar testosteron⁶⁸.

5.2. Hubungan kadar gula darah dengan libido

Pada 26 orang (65%) penderita diabetes melitus dengan kadar gula darah puasa diatas 126 mg/dl berkecenderungan 8,7 x lebih besar mengalami hambatan libido dibandingkan penderita diabetes mellitus dengan kadar gula darah puasa dibawah 126 mg/dl yaitu sebanyak 3 orang (7,5%).

Demikian pula terdapat 27 orang (67,5%) penderita diabetes melitus dengan kadar gula darah 2 jam sesudah makan diatas 180 mg/dl berkecenderungan 13,5 x lebih besar mengalami hambatan libido dibandingkan penderita dengan kadar gula darah 2 jam sesudah makan dibawah 180 mg/dl yaitu 2 orang (5%).

Pada uji korelasi, baik kadar gula darah puasa dan kadar gula darah 2 jam sesudah makan mempunyai korelasi positif yang signifikan dengan hambatan libido dengan tingkat korelasi sedang, yang artinya semakin tinggi kadar gula darah dalam serum akan diikuti dengan semakin tingginya hambatan libido.

Demikian pula pada uji beda terdapat perbedaan rerata signifikan kadar gula darah antara pasien diabetes melitus yang mengalami hambatan libido dengan yang tidak mengalami hambatan libido.

Seperti yang dikemukakan dalam satu penelitian pada penderita diabetes melitus sering ditemukan penurunan libido selain fungsi seksual lainnya².

Hal ini sesuai dengan pembahasan terdahulu sebagai akibat terganggunya proses pembentukan hormon testosteron akan menyebabkan terjadinya hambatan libido karena kadar testosteron yang rendah dalam darah. Hal yang sama juga disebutkan Tobing bahwa bila jumlah testosteron dalam darah berkurang maka libido seksual juga akan berkurang⁶¹.

Pusat pengaturan perilaku seksual termasuk libido terdapat pada otak di bagian hipotalamus dan korteks serebri. Fungsi bagian ini salah satunya dipengaruhi keberadaan hormon testosteron yang berfungsi sebagai faktor tropik. Akibat hiperglikemia berkepanjangan menyebabkan gangguan integritas struktur dan fungsi vaskular serta sistem saraf perifer karena peningkatan aktifitas *PKC* dan *TNF α* ,

Selain itu pula juga dapat terjadi penurunan ekspresi *IGF-I* akibat tidak cukupnya atau tidak sensitifnya insulin, gangguan replikasi sel *Leydig* karena penurunan signalling *SCF* akibat resistensinya insulin pada testis menyebabkan menurunnya produksi hormon testosteron, selain itu juga menyebabkan berkurangnya reseptor androgen pada sel *Leydig* sehingga juga akan mempengaruhi kadar hormon testosteron.

Testosteron diperlukan untuk terjadinya bangkitan libido, testosteron dapat meningkatkan rangsang seksual (*sexual erotism*) dan kesadaran seksual (*sexual awareness*)⁶³.

Menurunnya jumlah testosteron menyebabkan berkurangnya akumulasi testosteron pada daerah hipotalamus dan korteks serebri, akibatnya bagian yang mengaktifkan metabolisme otak dan mengatur libido ini menjadi kurang aktif sehingga terjadi hambatan atau penurunan libido.

Selain penyebab hormonal, hambatan libido dapat pula dikarenakan dampak pengobatan, rasa tidak puas terhadap pengobatan, ini dapat dilihat dari lebih banyaknya hambatan libido terdapat pada penderita diabetes melitus dengan waktu lama menderita di atas 1 tahun baik 1-5 tahun atau diatas 5 tahun, yaitu 1,6 x (27,5%) cenderung lebih besar dibandingkan penderita yang lama menderitanya dibawah 1 tahun (17,5%)

5.3. Hubungan kadar gula darah dengan kemampuan ereksi

Terdapat 29 orang (72,5 %) penderita diabetes mellitus yang mempunyai kadar gula darah puasa diatas 126 mg/dl mengalami disfungsi ereksi dengan

kecenderungan 9,7 x lebih besar dibanding penderita dengan kadar gula darah puasa dibawah 126 mg/dl, yaitu hanya 3 orang (7,5%)

Demikian pula dengan kadar gula darah 2 jam sesudah makan, terdapat 30 orang (75 %) penderita dengan kadar gula darah diatas 180 mg/dl mengalami disfungsi ereksi dengan kecenderungan 15 x lebih besar dibanding penderita dengan kadar gula darah 2 jam sesudah makan dibawah 180 mg/dl, yaitu hanya 2 orang (5%)

Pada uji korelasi terdapat hubungan yang signifikan antara kadar gula darah dengan kemampuan ereksi dengan kekuatan korelasi sedang dan arah korelasi negatif yang menjelaskan bahwa semakin tinggi kadar gula darah maka akan diikuti semakin menurunnya kemampuan ereksi.

Pada uji beda didapatkan perbedaan rerata yang signifikan kadar gula darah antara pasien diabetes melitus yang mengalami gangguan ereksi dengan yang tidak mengalami gangguan ereksi.

Seperti pendapat beberapa ahli bahwa 50 % penderita diabetes melitus mengalami disfungsi seksual dan 30 % diantaranya mengalami disfungsi ereksi^{60,63}.

Pada penderita diabetes melitus dengan hiperglikemia kronis terjadi peningkatan glukosa pada jalur *poliol* yang menyebabkan pengurangan *NADPH* dan peningkatan oksidasi *sorbitol* yang menghasilkan *fruktosa* yang bila berikatan dengan NAD^+ menghasilkan *NADH*. Peningkatan jumlah *NADH* akan menghasilkan banyak produk radikal bebas yang bisa menyebabkan kegagalan metabolisme *ADMA* (inhibitor endogenus *NOS*), dengan terakumulasinya *ADMA* menghambat *NOS* yang

diperlukan untuk pembentukan *NO* sehingga terjadi penurunan *NO* pada tingkat endothelium.

Selain mekanisme tersebut juga produk *NO* terganggu akibat kegagalan neurogenik akibat hiperglikemik berkepanjangan berupa terjadinya pengurangan jumlah neurotransmitter *acetylcholine* yang memiliki kegunaan sebagai stimulus *NANC* untuk menghasilkan *NO*. Akibat dari gangguan ini akan terjadi penurunan jumlah *NO*.

Dengan penurunan jumlah *NO* menyebabkan gagalnya relaksasi otot-otot halus dan kapasitas dependen pada *endothelium* dari *corpus cavernosum* yang menyebabkan tidak maksimalnya pengisian darah pada daerah tersebut sehingga ereksi hanya dapat terjadi sebentar, kurangnya *rigiditas* ereksi atau cepat kehilangan ereksi.

Pada pasien dengan gula darah 2 jam *PP* di atas 300 mg/dl dengan disfungsi ereksi lebih dari 6 bulan akan kesulitan mendapatkan kembali ereksi yang normal karena kerusakan endotel cukup luas di korpus kavernosa. Adapun kalau gula darah terkontrol di bawah 300 mg/dl dengan disertai menurunnya hormon testosteron dengan sulih hormon testosteron teratur maka kemungkinan dalam waktu 2 bulan ereksi akan kembali normal⁶² atau ereksi dapat terjadi dengan pemberian *PDE5 inhibitor* yang sangat efektif bagi pasien disfungsi ereksi yang disebabkan oleh diabetes melitus^{42,62}.

5.4. Hubungan testosteron dengan fungsi seksual

Pada 34 orang penderita diabetes melitus dengan kadar hormon dibawah 3,0 ng/dl didapatkan 29 orang (85,3 %) mengalami hambatan libido dengan

kecenderungan 5,8 x lebih besar daripada yang tidak mengalami hambatan libido yaitu 5 orang (12,5%) dan 32 orang (80 %) mengalami gangguan ereksi dengan kecenderungan 16 x lebih besar daripada yang tidak mengalami gangguan ereksi yaitu hanya 2 orang (5 %).

Pada uji korelasi dibuktikan adanya hubungan yang signifikan antara kadar hormon testosteron dengan hambatan libido dengan kekuatan sedang dan arah korelasi negatif yang berarti semakin rendah kadar hormon testosteron penderita diabetes melitus akan diikuti semakin meningkatnya hambatan libido (libido rendah). Pada uji beda didapatkan perbedaan rerata yang signifikan hormon testosteron pasien diabetes melitus yang mengalami hambatan libido dengan yang tidak mengalami hambatan libido. Hal ini menjelaskan bahwa setiap penurunan kadar hormon testosteron pada penderita diabetes melitus dapat menyebabkan meningkatnya hambatan libido.

Demikian pula didapatkan hubungan yang signifikan antara kadar hormon testosteron dengan kemampuan ereksi dengan derajat sedang dan arah korelasi positif yang berarti semakin rendah kadar hormon testosteron penderita diabetes melitus cenderung diikuti rendahnya kemampuan ereksi. Pada uji beda kadar hormon testosteron antara pasien diabetes melitus yang mengalami gangguan kemampuan ereksi dengan yang tidak mengalami gangguan ereksi didapatkan perbedaan rerata yang signifikan. Hal ini menjelaskan bahwa setiap penurunan hormon testosteron akan diikuti penurunan kemampuan ereksi pada penderita diabetes melitus.

Hal ini mendukung beberapa penelitian terdahulu bahwa testosteron adalah hormon gonad yang memiliki efek psikotropik yang penting dimana terdapat hubungan antara jumlah androgen dengan *mood* secara umum. Kemampuan ereksi, aktifitas dan frekuensi seksual, fantasi seksual terutama berhubungan dengan konsentrasi testostosterone darah³⁷.

Menurunnya jumlah testosteron pada daerah *preoptic anterior hypothalamus* yang berintegrasi dengan daerah *gyrus rectus* bagian dorsal *thalamus*, *cingulate gyrus*, *mammillary bodies*, *anterior thalamus* dan *hypocampus* mengakibatkan daerah yang berfungsi mengatur libido ini kurang aktif sehingga terjadi hambatan libido dan penurunan libido.

Defisiensi testosteron menyebabkan menurunnya rasa ketertarikan, hilangnya libido bahkan penurunan aktifitas seksual³⁷. Bahkan dalam satu penelitian didapatkan efek dari defisiensi testosteron adalah menurunnya libido dan juga *delayed ejaculation (DE)*¹⁹.

Demikian pula kadar testosteron sangat berperan penting dalam kemampuan terjadinya ereksi dengan cara menghasilkan *CGRP* pada motor neuron spinal yang menginervasi otot-otot halus *bulbocavernosum* untuk mengatur ekspresi reseptor *acetylcholine* pada *neuromuscular junction* sebagai kolinergik untuk merangsang sel *endothelium* melepaskan *NO* di daerah ini. Akibat kadar testosteron yang rendah akan mengganggu mekanisme di atas sehingga akibat gagalnya atau sedikitnya pelepasan *NO* menyebabkan kegagalan relaksasi otot-otot halus pada *corpus cavernosum* sehingga terjadi kegagalan aliran darah yang adekuat ke daerah ini yang menyebabkan gangguan proses ereksi.

BAB 6

SIMPULAN DAN SARAN

6.1. Simpulan

- 6.1.1. Ada hubungan negatif kuat yang signifikan antara kadar gula darah puasa dengan kadar hormon testosteron
- 6.1.2. Ada hubungan negatif sedang yang signifikan antara kadar gula darah baik yang puasa dan 2 jam sesudah makan dengan kadar hormon testosteron dan kemampuan ereksi.
- 6.1.3. Ada hubungan positif sedang yang signifikan antara kadar gula darah baik yang puasa dan 2 jam sesudah makan dengan hambatan libido.
- 6.1.4. Ada hubungan negatif sedang yang signifikan antara kadar hormon testosteron dengan hambatan libido
- 6.1.5. Ada hubungan positif sedang yang signifikan antara kadar hormon testosteron dengan kemampuan ereksi
- 6.1.6. Ada perbedaan signifikan kadar gula darah, kadar hormon testosteron antara pasien yang mengalami hambatan libido dan gangguan ereksi dengan yang tidak mengalami hambatan libido dan gangguan ereksi.

6.2. Saran

- 6.2.1. Bagi penderita diabetes melitus perlunya upaya pengendalian kadar gula dalam darah, karena kadar hormon testosteron yang rendah serta terjadinya gangguan

fungsi seksual lebih banyak ditemukan pada penderita dengan kadar gula darahnya di atas normal

- 6.2.2. Bagi klinisi dalam pengobatan penderita diabetes melitus perlu dipikirkan penanganan terganggunya kadar hormon testosteron sebagai terapi simptomatis mengingat pentingnya fungsi hormon testosteron khususnya dalam fungsi seksual
- 6.2.3. Bagi klinisi dalam perawatan penderita diabetes perlu dilakukan pemeriksaan kadar testosteron apabila ada keluhan gangguan fungsi seksual seperti menurunnya libido dan disfungsi ereksi.
- 6.2.4. Bagi klinisi di RSUD Ratu Zalecha perlunya penatalaksanaan pada pasien yang terpadu tidak hanya pengobatan tetapi juga melibatkan perbaikan pengetahuan tentang pengendalian gula darah pada pasien diabetes melitus lainnya seperti diet yang benar, olah raga dan aktivitas yang teratur.
- 6.2.5. Perlunya penelitian studi populasi dengan jumlah sampel yang lebih besar agar dapat digeneralisasikan secara luas dengan mempertimbangkan faktor lainnya seperti asupan nutrisi pasien, kebugaran fisik pasien, masalah psikis pasien seperti kepuasan pasien terhadap hubungan perkawinannya dengan istrinya.

DAFTAR PUSTAKA

- 1 Long BC. Perawatan Medikal Bedah (Suatu Pendekatan Proses Keperawatan). Bandung : Alih Bahasa Yayasan Ikatan Alumni Keperawatan ; 1996 : p 4, 6, 14-7.
- 2 Enzlin P, Mathieu C, Van den Bruel A, Vanderschueren D, Demyttenaere K. Prevalence and Predictors of Sexual Dysfunction in Patients with Type 1 Diabetes . Belgium 2003. Available from : URL : <http://www.care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/26/2/409>.
3. Russel ST, Khandheria BK, Nehra A. Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease. Rochester, Min. 2004 : 5-6 (18 screens). Available from : URL : <http://peereviewedjournal/mayoclinic Proceeding.html>.
4. America Diabetes Association Annual Meeting. Diabetes Care (Brief Article). 1999 : 8,12 (14 screens). Available from : URL : <http://www.higbeam.com/library/docfree.asp>.
5. Penson DF, Wessells H. Erectile Dysfunction in Diabetic Patient. American Diabetes Association. 2004 : 2-3 (7 screens). Available from : URL : <http://spectrum.diabetesjournals.org/terms.html>.
6. Kalbe Farma, Tbk. Hipogonadisme Bisa Akibat Diabetes Melitus. 10 Desember 2004 : 1 (1 screens) Available from : URL : http://KalbeFarma_MedicalFortal.html.
7. Masters WH, Johnson VE, Kolodny RC. Heterosexuality 3rd ed. New York : Gramency Books ; 1998 : p 72-3,82-02,342.
8. Tjokronegoro A, Murtiani AS. Rahasia Dibalik Keperkasaan Pria. Jakarta : FKUI ; 2003 : p 52-6.
9. Pangkahila W. Menguak Disfungsi Ereksi : Menyimak masalah Pria, Keluhan Wanita. Jakarta : PT Gramedia ; 2005 : p 5-0,25-9,68.
10. PERKENI. Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2002. Semarang. 2002 : p 6-7.
11. Walsh PC, Campbell M, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Campbell's Urology 7th ed (vol.2). Philadelphia : WB Saunders Co. ; 1998 : p 1169, 1164-9.
12. Sukawan UY. Gangguan Seksual pada Pria Penderita Diabetes Mellitus. dalam : Pertemuan Ilmiah tahunan XIV Perkumpulan Andrologi Indonesia dan Kongres Nasional

I Asosiasi Sexolog Indonesia. Buku Acara dan Kumpulan Abstrak. Denpasar ; 2002 : p 157

13. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. (alih bahasa Hartono A). Biokimia Harper ed.25. Jakarta : Penerbit EGC ; 1997 : p 570,202-3.
14. Connor EB, Khaw KT, Yen SSC. Endogenous Sex Hormone Levels in Older Adult Men with Diabetes Mellitus. 2006 : 1-13. Available from : URL : <http://aje.oxfordjournal.org/cgi>.
15. Ishii N, Patel KP, Lane PH, Taylor T, Bian K, Murad F, *et al*. Nitric Oxide Synthesis and Oxidative Stress in The Renal Cortex of Rats with Diabetes Mellitus. American Society of Nephrology. 2001 : 1-2. 8-9 : (15 screens) Available from : URL : <http://jasn.asnjournals.org/cgi/content/abstract/12/8/1630>
16. Lin K, *et al*. Impaired Nitric Oxide Synthase Pathway in Diabetes Mellitus ; Role of Asymmetric Dimethylarginine and Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase. American Heart Association Inc. May 24,2002 : 1-2,8-0:(10 screens) Available from : URL, : <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/106/8/987>.
17. Esrig A, Marin R, Abreu P, Gonzales-Mora JL, Mas M. Change in Mating Behavior, Erectile Function, and Nitric Oxide Levels in Penile Corpora Caverosa in Streptozotocin-Diabetic Rats1. Biology of Reproduction 66. Society for the Study of Reproduction Inc.2002: 2:(7 screens) Available from : URL : <http://www.bioreprod.org/cgi/content/abstract/66/1/185>.
18. Ballester J, Munoz C, Dominguez J, Rigau T, Guinovart JJ, Rodriguez-Gil JE. Insulin-Dependent Diabetes Affects Testicular Function by FSH-and LH-Linked Mechanisms. American Society of Andrology. 2004 : 1-3,8-14 (15 screens). Available from : URL : <http://www.andrologyjournals.org/>.
19. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Fisher AD, Balercia VG, Scisciolo GD, *et al*. Psychobiological Correlates of Delayed Ejaculation in Male Patients with Sexual Dysfunctions. 2005 : 2 : Available from : URL : <http://www.andrologyjournal.org/subscriptions/>
20. Ganong WF. (editor alih bahasa Widjajakusumah MD). Buku Ajar Fisiologi Kedokteran ed. 17. Jakarta : Penerbit EGC ; 1999 : p 328-37,422-5.
21. Guyton AC, Hall JE (alih Setiawati I). Buku Ajar Fisiologi Kedokteran ed.9. Jakarta : Penerbit EGC ; 1997 : p 1065-75, 1272-9
22. Mardiaty R. Buku Kuliah Faal Endokrin. Jakarta : PT. Sagung Seto ; 2000 : p 5,19,45.
23. Underwood JCE. (Alih bahasa Sarjadi *et al*). Patologi Umum dan Sistematis. Jakarta : Penerbit EGC ; 1999 : p 299.

24. Nishmura CY. Aldose Reductase in Glucose Toxicity : A Potensial Target for Prevention of Diabetic Complication. *Pharmacological Reviews*. 1998 : 9,12-3 (18 screens). Available from : URL : <http://pharmrev.aspetjournals.org/cgi/content>.
25. Robert JAF, Pembrey ME. (alih bahasa Hartono). Pengantar Genitika Kedokteran edisi 8. Jakarta : Penerbit EGC ; 1995 : p330-1
26. Suyono S. Kecenderungan Peningkatan Jumlah Pasien Diabetes. Patofisiologi Diabetes Melitus. dalam : Pusat Diabetes dan Lipid RSUP Nasional Dr. Ciptomangunkusumo-FKUI. Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu. PT Aksara Buana-Dep.Kes. RI-WHO ; 1999 : p6-10.
27. Bratawidjaya KG. *Imunologi Dasar* edisi 4. Jakarta : Balai Penerbit FKUI ; 2000 : p174-9
28. Jorde B, Careg JC, White RL. *Medical Genetics*. USA : Mosby Year Book Inc ; 1995 : p203-4
29. Kandeel FR, Koussa VKT, Swerdloff RS. Male Sexual Function and Disorders : Physiology, Pathophysiology, Clinical Invertigation, and Treatment. The Endocrine Society. 2001 : 14-9 (57 screens). Available from : URL : <http://edrv.endojournals.org/cgi>.
30. Nigro J, Osman N, Dart AM, Little PJ. Insulin Resistance and Atherosclerosis. The Endocrine Society. 2006 : 3,15,21 (23 screens). Available from : URL : <http://edrv.endojournals.org>.
31. Escadon JC, Cipolla M. Diabetes and Endothelial Dysfunction ; A Clinical Perspective. The Endocrine Society. 2001 : 1,14 (22 screens). Available from : URL : <http://edrv.endojournals.org/cgi>.
32. Sowers JR, Epstein M. Diabetes Mellitus and Associated Hypertension, Vascular Disease, and Nephropathy. American Heart Association Inc. 1995 : 7 (18 screens). Available from : URL : <http://hyper.ahajournals.org/hep/citrade>.
33. Health-Marketplace.com .Diabetes Protocol. 2000 : 3 (5 screens) Available from : URL : <http://www.health-marketplace.com/product-A.htm>.
34. Lin HY, Xu Q, Yeh S, Wang RS, Sparks JD, Chang C. Insulin and Leptin Resistance with Hyperleptinemia in Mice Lacking Androgen Receptor. The American Diabetes Association. 2005 : 8 (12 screens). Available from : URL : <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/content>.

35. Wagner G, de Tejada IS. Update on Male Erectile Dysfunction. Britis Medical Journal Vol316 (7132);Feb 28,1998 : 3:(8 screens). Available from : URL : <http://www.erectiledysfunctioncures.info/male-erectile-dysfunction.html>.
36. Miller TA. Diagnostic Evaluation of Erectile Dysfunction. American Family Physician Journal. Vol.61/No.1. January 1,2000 : 2: (15 scrennns).Available from : URL : <http://www.aafp.org/afp/20000101/95.html>.
37. Neischlag E, Behre HM. Andrology Male reproductive Health and Dysfunction. Verlag Berlin Heidenberg ; Springer ; 1997 : p303.
38. Back to Endocrine Diseases, Impotence :1-3. Available from : URL : <http://www.thedoctorslounge.net/endocrinology/diseases/impotence.html>.
39. Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. Androgens, Insulin Resistance and Vaskular Disease in Men. Blackwell Publishing. 2005 : 2,9,15 (19 screens). Available from : URL : <http://www.medscape.com/>.
40. Sexinfo. Low Sexual Desire. University of California at Santa Barbara. 2006 : 1-2 (4 screens). Available from : URL : http://www.sex_info.info/.
41. Greenspan FS, Baxter JD. (alih bahasa Wijaya C, et al.) Endokrinologi Dasar dan Klinik. Jakarta : Penerbit EGC ; 2000 : p512-3, 515, 517.
42. Baziad A. Menopause dan Andropause. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo ; 2003 : p196-9, 218-20.
43. Taufiqqurrachman. Pengaruh Ekstrak *Pimpinella Alpina Molk* (Purwoceng) dan Akar *Eurycoma Longifolia Jack* (Pasak Bumi) Terhadap Peningkatan Kadar Testosteron, LH dan FSH serta Perbedaan Peningkatannya pada Tikus Jantan *Sprague Dawley* (Tesis). Semarang : Universitas Diponegoro; 1999 : p10-1
44. Balles C. Inhibited Sexual Desire. Shands Health Care. 2006 : 2 (4 screens). Available from : URL : http://ShandsHealthCare_inhibitedsexualdesire.html.
45. Indec. For *in vitro* Diagnostic Use Only ; Hormolisa Testosterone. Jakarta : PT Indec Diagnostic ; 2.
46. Jacobs LI. Impotensi yang Perlu Diketahui Setiap Suami Isteri. Jakarta : Penerbit Pustaka Sinar Harapan ; 2005 : p70-1
47. Purnomo BB. Dasar-dasar Urologi ed. 2. Jakarta : Penerbit. CV sagung Seto ; 2003 : p197-9.
48. Mueller RF, Young ID. Emery's Elements of Medical Genetics. Edinburg London : Churchill Livingstone ; 2001 : p256-7.

49. Romero T. Neurobiology of Human Sexuality :1-2, Available from : URL : <http://serendip.brynmawr.edu/bb/neuro02/web2>.
50. Nursalam. Konsep dan Penerapan Metodologi Penelitian Ilmu Keperawatan, Pedoman Skripsi, Tesis dan Instrumen Penelitian Keperawatan. Jakarta : Penerbit Salemba Medika ; 2003 : p162-4, 183-8.
51. Corcoran K, Fischer J. Measures for Clinical Practice : A Sourcebook 3rd ed (vol.2). New York : Free Press a Division of Macmillan Inc. ; 2000 : p388-90.
52. Low Sexual Desire. November 22,2005. Available from : URL, : <http://sexadvicefortheiving.blogspot.com/2005/11/low-sexual-desire.html>.
53. Dale D. Sexual Health. Scotland : Geddes & Grosset ; 2002 : p129-36.
54. International Index of Erectile Function (IIEF). Available from : URL, : <http://dspace.dial.pipex.com/town/twrrace/jq55/handouts/iief.pdf>.
55. Stryer L. (alih bahasa Soebianto S, Setiadi E.). Biokimia. Jakarta : Penerbit EGC ; 1996 : p697.
56. Hasan MI. Pokok-pokok Materi Metodologi Penelitian dan Aplikasinya. Jakarta : Ghalia Indonesia ; 2002 : p60.
57. Dahlan MS. Besar Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan. Jakarta : Penerbit Arkans ; 2005 : p67.
58. Veras JLSL, Duran RSP, Alvarez CTG, Barbosa EFT. Sexual Function and Sex Hormones in Women with Premature Menopause. Medic Review Reproductive Health in Cuba Vol.IV No.1.2002 : 5 : Available :URL:<http://www.medicc.org/medicc%20Review/IV/reproductive/page/sexual.html>.
59. Ariawan I. Besar dan Metode Sampel pada Penelitian Kesehatan. Jakarta : Universitas Indonesia Fakultas Kesehatan Masyarakat Jurusan Biostatistik dan Kependudukan : 1998 ; p189.
60. Tandra H, Segala Sesuatu yang Harus Anda Ketahui tentang Diabetes. Jakarta : Penerbit PT Gramedia Pustaka Utama ; 2008 : p81.
61. Mc Wright B. (diterjemahkan Nadjamuddin). Panduan Bagi Penderita Diabetes. Jakarta : Penerbit Prestasi Pustaka Publisher ; 2008 : p147.
62. Tobing NL, Seks Tuntunan Bagi Pria. Jakarta : Penerbit PT Alex Media Komputindo ;2006 : p22, 144-45.

63. Adimoelja A. Kesehatan Pria dan “Andropause” (PADAM). MAI Rev. 2004 ; 9 : 235-41.
64. McKenzie JF, Pinger RR, Kotecki JE. (Editor alih bahasa Widyastuti P). Kesehatan Masyarakat Suatu Pengantar Edisi 4. Jakarta : Penerbit EGC ; 2007 : p321-35.
65. Ahmadi K, Shayan HR, Raiisi F. Sexual Dysfunction and Marital Satisfaction among the Chemically Injured Veterans. 2007 : 7 : Available from : URL : <http://WWW.indianjurol.com/text.asp>.
66. Medscape today. Testosteron and Insulin Resistance, 2005. Available from : URL, : <http://www.medscape.com/medscapetoday>.
67. Pittelond N, Mootha VK, Dwyer AA, Hardin M, Groop L, Elahi D, *et al.* Relationship Between Testosterone Levels, Insulin Sensitivity, and Mitochondrial Function in Men. 2001 : 2-3,7 : Available from : URL : <http://care.diabetesjournals.org/misc/terms.shtml>.
68. Ozata M, Oktenli C, Bingol N, Ozdemir C. The Effects of Metformin and Diet on Plasma Testosterone and Leptin in Obese Men. 2001 : 3-6 : Available from : URL : <http://www.nature.com/oby/journal>