

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi dan Fisiologi Testis

Testis terdiri dari dua organ kelenjar berbentuk oval yang mensekresikan semen. Testis digantung oleh funikulus spermatikus dan terbungkus di dalam skrotum. Ukuran volume normal dari testis orang dewasa kurang lebih 25 ml.²³ Saat awal perkembangan kehidupan janin, testis terdapat di dalam rongga perut, di belakang peritoneum. Sebelum kelahiran testis turun melewati kanalis inguinalis, bersamaan dengan funikulus spermatikus melewati annulus inguinalis dan menempati rongga skrotum dan dilapisi oleh lapisan serosa, muskularis, dan fibrosa dari skrotum itu sendiri. Pembungkus testis sendiri di antaranya adalah kulit, muskulus kremaster, tunika dartos, fascia infundibuliform, fascia intercrural, dan tunika vaginalis.²⁵

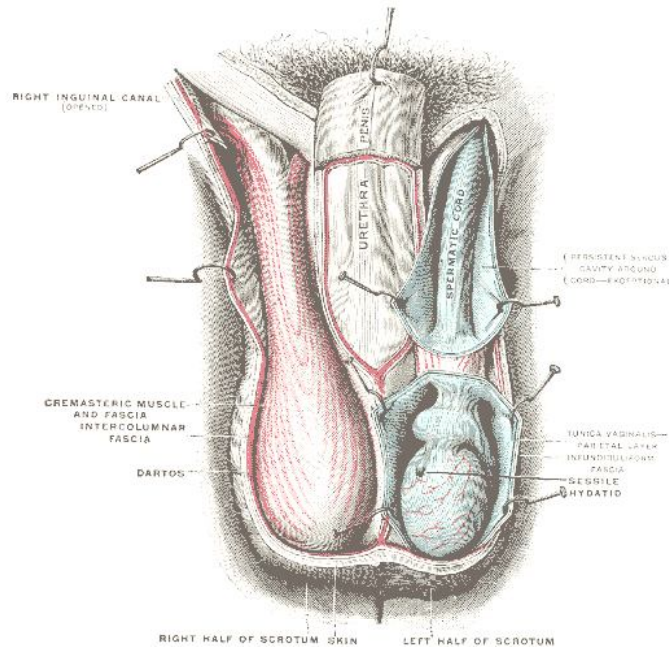
Arteri yang mendarahi kedua testis berasal dari anastomosis tiga arteri, yaitu arteri testikularis yang dicabangkan dari Aorta abdominalis, arteri deferentialis merupakan cabang dari arteri vesikularis inferior, dan arteri cremasterica yang merupakan cabang dari arteri epegastrika inferior. Arteri testikularis berjalan menyilangi ureter dan bagian inferior dari arteri illiaka eksterna lalu ke dalam annulus inguinalis. Pada akhirnya menjadi satu kompartmen dengan cabang arteri yang lain dalam funikulus spermatikus. Sedangkan aliran vena yang membawa darah dari testis berasal dari formasi beberapa vena yang disebut pleksus venosus pampiniformis dan mengelilingi arteri testikularis di funikulus spermatikus. Drainase limfe yang berasal

dari testis mengikuti aliran arteri dan vena testikularis menuju ke nodus limfatikus Aorta kanan dan kiri serta para Aorta²⁴

Innervasi dari testis berupa anyaman saraf yang berjalan bersama arteri testikularis. Sistem saraf tersebut berupa sistem saraf otonom yang terdiri dari sistem saraf parasimpatis, berasal dari nervus dan sistem saraf simpatis yang berasal dari segmen T7 medulla spinalis.²⁴

Testis memiliki dua fungsi penting yakni fungsi steroidogenesis dan spermatogenesis. Steroidogenesis adalah proses pembentukan hormon testosteron yang terjadi di kompartmen intersisial testis. Hormon ini disintesis dari kolesterol di sel-sel Leydig dan korteks adrenal. Sekresi testosteron berada di bawah kontrol LH.^{26,27}

Sedangkan spermatogenesis terjadi di kompartmen tubular testis. Dimana pada kompartmen ini terdapat Sel Leydig dan Sertoli yang ikut berperan dalam proses pematangan spermatozoa. Secara umum volume dari testis dipengaruhi oleh kompartmen tubular dan interstitial.²⁷



Gambar 1. Anatomi Testis, dikutip dari Gray²³

2.2 Torsio Testis

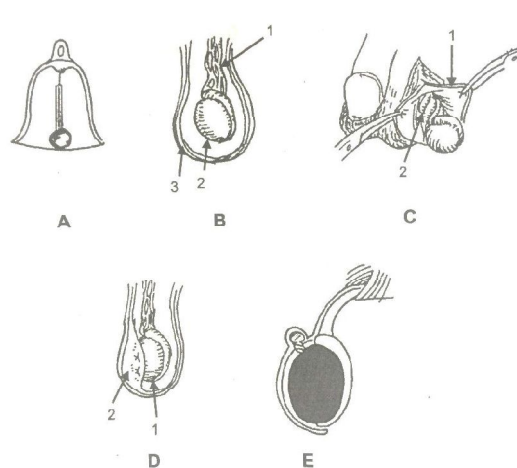
Torsio testis adalah keadaan terpuntirnya funikulus spermatikus sehingga mengakibatkan terhentinya aliran darah yang mendarahi testis. Nyeri sesisi pada skrotum dengan onset yang tiba tiba biasanya merupakan gejala yang mengindikasikan torsio testis karena diperkirakan sekitar setengah dari angka kejadian torsio testis diawali dengan nyeri testis²⁴. Dengan demikian diperlukan eksplorasi penegakkan diagnosis torsio testis di setiap keadaan nyeri skrotum akut.²²

Setiap tahunnya, 4,5 dari sekitar 100.000 laki-laki dengan usia kurang dari 25, terutama pada usia 13-16 tahun, memiliki potensi untuk memiliki torsio testis^{3,10}. Diperkirakan bahwa keadaan testis yang terpuntir hanya memiliki kurang lebih 6 jam

untuk bertahan. Apabila diterapi dalam waktu kurang dari 6 jam, maka kemungkinan keberhasilan terapi adalah 90-100%. Bila dilakukan dalam waktu 6-12 jam, keberhasilan terapi akan menurun menjadi 50%, dan bila dilakukan lebih dari 12 jam maka keberhasilan terapi hanya menjadi 20% .

Oleh karena itu torsio testis merupakan suatu keadaan *emergency*, sehingga membutuhkan diagnosis dan tatalaksana yang cepat dan tepat untuk menyelamatkan testis dan mencegah infertilitas.¹¹

Diagnosa bandingnya adalah semua keadaan darurat dan akut di dalam skrotum seperti hernia inkarserata, orkitis akut, epididymitis akut, dan torsio hidatid morgagni.



30

Gambar 2. Torsio Testis, dikutip dari de Jong²⁸

- A. Lonceng dengan bandul (perumpamaan)
- B. Dasar anatomik torsio testis: (1) funikulus spermaticus yang panjang dan bebas di dalam tunika vaginalis, (2) testis terletak horizontal di dalam tunika vaginalis, (3) tunika vaginalis.
- C. Keadaan torsio sewaktu operasi: (1) tunika vaginalis telah dibuka, (2) funikulus yang mengalami torsi

- D. Keadaan setelah testis dipuntir kembali: (1) perdarahan ternyata baik kembali, (2) fiksasi untuk mencegah kekambuhan
- E. Torsio hidatid morgagni atau apendiks testis.

2.2.1 Etiologi Torsio Testis

Penyebab dari keadaan torsio adalah tidak adekuatnya fiksasi dari testis dan epididymitis ke skrotum atau dikenal dengan istilah *bell clapper deformity*. *Bell clapper deformity* adalah satu-satunya kelainan anatomi yang menjadi faktor risiko kejadian torsio testis. Namun, belum diketahui secara pasti apakah keadaan ini berkaitan dengan kelainan perkembangan embrional dari skrotum, funikulus spermatikus, dan testis atau berkaitan mesorchium yang panjang atau kriptokismus testis.¹² Kontraksi otot kremaster yang berlebihan juga dapat menyebabkan testis dapat mengalami torsio. Keadaan-keadaan yang menyebabkan pergerakan yang berlebihan itu antara lain adalah perubahan suhu yang mendadak atau trauma yang mengenai skrotum.¹³

Selain berkaitan dengan kelainan anatomi, dalam beberapa penelitian terkini menyebutkan bahwa faktor keturunan juga diperkirakan memiliki pengaruh sebesar 11.4% terhadap risiko terjadinya torsio testis. Faktor hormonal INSL3 dan reseptor RXLF2 telah diduga menjadi gen penyebab munculnya keadaan torsio testis. Keberadaan hormon dan reseptor ini menyebabkan atrofi testis yang berisiko tinggi terjadinya torsio testis secara tiba-tiba¹⁴

2.2.2 Patofisiologi Torsio Testis

Pada neonatus, testis biasanya belum menempati cavum skrotum, dimana nantinya akan melekat kepada tunika vaginalis. Pergerakan dari testis ini dapat

menjadi faktor predisposisi terjadinya torsio tipe extravaginal. Penggabungan yang inadkuat testis ke dinding skrotum biasanya dapat didiagnosa pada hari ke 7-10 kelahiran. Sedangkan pada kejadian torsio testis usia muda hingga dewasa dapat terjadi dikarenakan perlekatan yang kurang kuat dari tunika vaginalis dengan otot dan fascia yang membungkus funikulus spermaticus. Akibatnya, testis menjadi lebih leluasa untuk berotasi di dalam tunika vaginalis, sehingga disebut juga torsio tipe intravaginal. Kelainan ini biasa disebut sebagai *Bell Clapper Deformity*.^{29,30,31}

Derajat torsio dari torsio testis mempengaruhi tingkat keparahan dari penyakit itu sendiri. Apabila testis terpuntir di antara 90°-180° biasanya belum terjadi gangguan aliran darah ke testis. Namun apabila testis telah terpuntir 360° atau lebih, maka akan meningkatkan risiko terjadinya oklusi pembuluh darah baik vena maupun arteri. Terjadinya oklusi pembuluh darah pada torsio testis menimbulkan mekanisme *ischemia-reperfusion injury* (I-R) dan mediasi dari *reactive oxygen spesies* (ROS) yang akan berlanjut menjadi keadaan iskemi bahkan kematian jaringan testis.¹⁴

2.2.2.1 Mekanisme *Ischemia-Reperfusion* (I-R) injury

Ischemia-Reperfusion Injury (I-R) pada torsio testis menyebabkan disfungsi seluler dengan menginisiasi terjadinya apoptosis dan nekrosis jaringan testis ditandai dengan serbukan sel radang. Reperfusi injuri adalah respon restorasi aliran darah setelah terjadi iskemi. Namun, dengan adanya respon ini justru meningkatkan produksi dari zat-zat toxic pada sirkulasi darah di jaringan testis.¹⁵

Kerusakan yang terjadi di jaringan testis juga turut memicu peningkatan produksi dari radikal bebas salah satunya *reactive oxygen spesies* (ROS). Peningkatan ROS terjadinya karena adanya kerusakan pada endotel. Keberadaan ROS yang tinggi

tidak diimbangi dengan sistem pertahanan enzimatik tubuh sehingga akan memicu proses induksi kematian sel dan jaringan testis.^{5,16}

Telah dikenal beberapa obat-obatan untuk memperbaiki keadaan *ischaemi-reperfusion injury* (I-R) Obat-obatan seperti *Calcium Channel Blocker*, verapamil, menjegah terjadinya injuri pada torsio testis unilateral. Jenis obat lain seperti capsaicin secara efektif untuk mencegah apoptosis pada torsio testis unilateral maupun pada testis kontralateral.^{16,17}

2.2.2.3 Pengaruh Torsio Testis terhadap Testis Kontralateral

Pada keadaan torsio testis unilateral, testis kontralateral juga dalam keadaan bahaya. Keadaan torsio yang lama atau lebih dari 4 jam dengan torsi 720° dapat mengakibatkan kerusakan jaringan di kedua testis atau dapat mempengaruhi testis kontralateral. Kerusakan jaringan testis kontralateral diakibatkan oleh penurunan aliran darah dan hipoksia jaringan testis akibat torsio testis yang terjadi unilateral.¹⁸

Selain akibat penurunan aliran darah, penyebab lain yang mempengaruhi testis kontralateral adalah tindakan detorsi testis unilateral. Disgenesis kongenital dapat memicu reaksi serupa terhadap testis kontralateral ditunjukkan dengan penemuan histopatologi dimana ditemukan peningkatan apoptosis pada testis kontralateral. Proses autoantibodi testis juga terdeteksi pada testis kontralateral.¹⁹

2.2.3 Manajemen Torsio Testis

Tindakan pertama yang harus dilakukan dalam tatalaksana torsio testis adalah dengan cara detorsi testis baik secara manual maupun operatif. Dalam rangka untuk menyelamatkan testis, perbaikan torsio harus dilaksanakan dalam waktu 6 jam setelah

onset. Apabila tindakan terlambat, risiko kematian jaringan akan meningkat sehingga perlu dilakukan orchiectomy dan menurunkan fertilitas.^{3,10}

Urgensi yang terjadi membuat detorsi diperlukan untuk memperbaiki aliran darah. Manual detorsi dianjurkan untuk kejadian tori yang terjadi di luar periode neonatal. Biasanya torsio testis terjadi ke arah medial sehingga dilakukan manual detorsi dengan memutar testis ke arah lateral seperti membuka buku. Tindakan manual detorsi harus didahului dengan observasi yang akurat supaya tidak memperparah keadaan testis yang mengalami torsi.

Respon akan segera membaik apabila tindakan manual detorsi berhasil, dengan demikian apabila respon memburuk dapat dijadikan suatu indikasi apabila terjadi kesalahan arah saat melakukan tindakan detorsi manual. Satu tindakan detorsi manual dapat mengurangi rasa sakit yang muncul tetapi belum dapat memperbaiki kerusakan. Dengan demikian tindakan detorsi manual bukanlah tatalaksana definitif dari torsio testis. Penggunaan *ultrasound* dapat meningkatkan keakuratan tindakan detorsi testis.

Tindakan definitif dari torsio testis adalah pembedahan. Pembedahan dilakukan untuk memperbaiki keadaan torsio. Cara yang dilakukan adalah dengan cara insisi *midline* pada pararehpe skrotalis atau dengan *bilateral transverse scrotal incisions*. Setelah itu dilanjutkan dengan menginsisi tunika vaginalis lalu melakukan detorsi terhadap testis disertai dengan evaluasi terhadap viabilitas testis. Apabila testis telah nekrosis maka langkah selanjutnya adalah dengan melakukan tindakan *orchiectomy*. Perlu diwaspadai terhadap kemungkinan terjadinya proses autoimun selama tindakan pembedahan.^{1, 10}

Untuk mencegah kejadian berulang, diperlukan tindakan fiksasi testis ke dinding skrotum dengan *nonabsorbable sutures*. *Contralateral orchiopexy* harus selalu dilakukan saat pembedahan detorsi testis, agar dapat mencegah terjadinya torsio testis pada testis kontralateral.

2.2.4 Komplikasi Torsio Testis

Terdapat banyak kemungkinan yang dapat terjadi akibat komplikasi dari torsio testis. Komplikasi tersebut dapat berupa kematian jaringan testis, infeksi, gangguan fertilitas, dan gangguan kosmetik.

Fungsi dari sistem eksokrin dan endokrin juga mengalami penurunan sebagai akibat dari torsio testis. Penurunan fungsi ini diukur dari adanya abnormalitas analisa semen yang dapat dipicu oleh karena adanya injuri yang berulang, keadaan patologi yang terjadi di funikulus spermatikus karena torsio testis, atau dapat juga karena perubahan patologi di kontralateral testis akibat retensi dari testis yang mengalami torsio.

Gangguan fertilitas sebagai akibat dari komplikasi selain diakibatkan oleh karena kematian sel dan jaringan testis juga diduga dikarenakan oleh mekanisme autoimun yang menyerang tubulus seminiferous. Manifestasi dari proses ini akan menurunkan fertilitas dari testis.²

2.2.5 Derajat Inflamasi Torsio Testis

Inflamasi merupakan respon dari suatu organisme terhadap patogen dan alterasi mekanis dalam jaringan, berupa rangkaian reaksi yang terjadi pada tempat jaringan yang mengalami cedera, seperti karena terbakar, atau terinfeksi. Radang atau inflamasi adalah satu dari respon

utama sistem kekebalan terhadap infeksi dan iritasi. Inflamasi distimulasi oleh faktor kimia (histamin, bradikinin, serotonin, leukotrien, dan prostaglandin) yang dilepaskan oleh sel yang berperan sebagai mediator radang di dalam sistem kekebalan untuk melindungi jaringan sekitar dari penyebaran infeksi.²⁰

Radang mempunyai tiga peran penting dalam perlawanan terhadap infeksi:

- memungkinkan penambahan molekul dan sel efektor ke lokasi infeksi untuk meningkatkan performa makrofag
- menyediakan rintangan untuk mencegah penyebaran infeksi
- mencetuskan proses perbaikan untuk jaringan yang rusak.

Salah satu parameter yang digunakan untuk melihat tingkat inflamasi adalah dengan penilaian gambaran histopatologi. Pada kasus torsio testis dikenal dengan sistem scoring berdasarkan kriteria Cosentino.¹⁸

Tabel 2. Scoring Derajat Inflamasi Testis menurut Cosentino

Grade I	Gambaran struktur testis normal dengan sel germinal yang teratur.
Grade II	Gambaran struktur testis yang kurang teratur
Grade III	Gambaran struktur testis dengan inti sel germinal piknotik disertai dengan penyusutan dinding batas tubulus seminiferus
Grade IV	Gambaran struktur testis dengan dikelilingi oleh sel germinal yang nekrotik.

2.3 Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors

2.3.1 Pengertian Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors

Phosphodiesterase type 5 inhibitor adalah zat yang disintesis untuk menghambat enzim *phosphodiesterase type 5* di sel. *Phosphodiesterase type 5 inhibitors* termasuk di dalam kelompok *Phosphodiesterase inhibitors*, yaitu isoenzim *phosphodiesterase* yang bekerja tergantung dari lokasi kerja seluler masing-masing. Dari masing-masing isoenzim tersebut dapat mengubah respon terhadap beberapa jaringan tertentu tergantung dari *cyclic nucleotides*, sehingga memiliki efek terapeutik terhadap kerja *phosphodiesterase* yang berlebihan.²¹

Phosphodiesterase type 5 inhibitors memiliki efek stimulus terhadap pertumbuhan dari mikrotubulus di berbagai tipe sel, terutama sel jaringan penis dengan cara menstimulasi polimerasi mikrotubulus. Dengan adanya efek polimerasi, *phosphodiesterase inhibitors* dapat memperkuat atau memperlama efek fisiologis dari proses yang ditransduksi oleh cAMP atau cGMP dengan cara menghambat degradasi *second messenger* tersebut oleh *phosphodiesterase*. Secara spesifik, *phosphodiesterase type 5 inhibitors* akan memblokir aksi degradasi cGMP menjadi GMP oleh *phosphodiesterase type 5 inhibitors* pada otot polos yang melapisi pembuluh darah yang memasok corpus cavernosum penis sehingga mengakibatkan vasodilatasi pembuluh darah penis.^{21,19}

Saat ini *phosphodiesterase type 5 inhibitors* banyak digunakan sebagai obat disfungsi ereksi penis. Indikasi lain dari penggunaan *phosphodiesterase type 5 inhibitors* adalah efektif untuk terapi hipertensi pulmonal dan beberapa penyakit jantung lainnya. Penggunaan *phosphodiesterase type 5 inhibitors* mampu

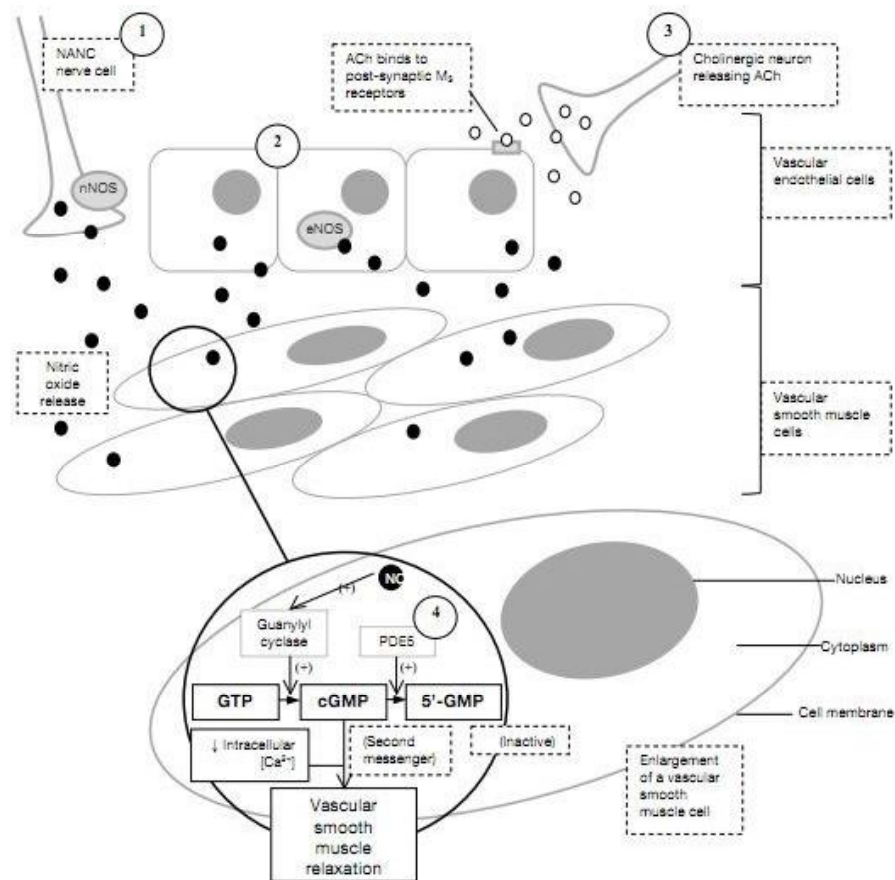
memperbaiki fungsi jantung dan meningkatkan cardiac output karena enzim *phosphodiesterase* yang juga berada di beberapa organ lain seperti jantung yang mengalami hipertrofi dan dalam pembuluh darah baik pada sirkulasi pulmonal ataupun sistemik.

Jenis dari *phosphodiesterase type 5 inhibitors* di antaranya adalah sildenafil, tadalafil, dan vardenafil.²¹

2.3.2 Mekanisme Aksi *Phosphodiesterase type 5 inhibitors*

Phosphodiesterase type 5 inhibitors memperkuat potensi efek vasodilatasi oleh asetilkolin yang berasal dari saraf parasimpatis, sehingga meningkatkan aliran darah ke penis serta mengakibatkan ereksi penis selama stimulus rangsang seksual. Ereksi penis merupakan hasil dari aktivasi reseptor mukarinik di sel endotel oleh asetilkolin. Aktivasi reseptor ini juga ikut meningkatkan produksi dan pelepasan *nitric oxide*. Difusi dari *nitric oxide* ke otot polos pembuluh darah penis mengaktifasi *guanylyl cyclase* sehingga meningkatkan sintesis cGMP untuk merelaksasi otot pembuluh darah dan vasodilatasi pada penis.

Phosphodiesterase type 5 inhibitors turut berperan juga dalam menurunkan breakdown cGMP oleh *phosphodiesterase*, dengan demikian akan meningkatkan konsentrasi cGMP di dalam corpus cavernosum penis. Aksi ini akan mengakibatkan efek vasodilatasi dan efek antiproliferatif pada otot polos pembuluh darah.^{21,8}



Gambar 3. Mekanisme yang terlibat dalam relaksasi otot pembuluh darah yang memicu terjadinya ereksi penis dikutip dari Schellack N²⁰

2.3.4 Indikasi dan Efek Samping Penggunaan *Phosphodiesterasetype 5 Inhibitors*

Bentuk sediaan *phosphodiesterasetype 5 inhibitors*; sildenafil, serdanafil dan tardanafil memiliki efikasi yang baik terhadap erectile dysfunction (ED) ringan sampai sedang dilihat dari efek samping dan kebutuhan pasien. *Phosphodiesterasetype 5 inhibitors* dapat digunakan sebagai terapi lini pertama untuk mengatasi ED.

Saat ini, *phosphodiesterasetype 5 inhibitors* seperti sildenafil dan vardenafil sedang diteliti tentang efeknya terhadap kondisi patologis selain ED seperti *myocardial infarction*, *cardiac hypertrophy*, *heart failure*, *strokes*, penyakit *neurodegenerative*, dan penyakit sirkulasi sistemik lainnya. Tadalafil diperkirakan juga memiliki khasiat berupa kardioproteksi terhadap *ischaemi-reperfusion injury* pada pasien yang sedang mendapatkan terapi ED.

Dalam pemberian *phosphodiesterasetype 5 inhibitors* perlu memperhatikan juga beberapa faktor yaitu usia, hipertensi, diabetes, dan hiperlipidemi. Secara keseluruhan, keamanan penggunaan *phosphodiesterasetype 5 inhibitors* cukup baik untuk diberikan. Paling penting untuk diwaspadai adalah risiko munculnya hipotensi dan ereksi yang berkepanjangan, sehingga perlu evaluasi yang mendalam bagi pasien yang memiliki tekanan darah rendah, gangguan ginjal, hepar, dan penderita diabetes mellitus.

Di bawah ini adalah tabel yang menilai perbedaan indikasi dan parameter efikasi dari ketiga jenis *phosphodiesterasetype 5 inhibitors*.^{21, 8}

Tabel 3. Dosis dan parameter efikasi phosphodiesterase *type 5 inhibitors* dikutip dari Schellack N, Lecturer S. A²⁰

Jenis Obat	Indikasi	Onset	Waktu Paruh (jam)	Dosis (mg)	Efikasi (%)
Sildenafil (Viagra [®])	Erectile Dysfunction (juga diindikasikan untuk hipertensi pulmonal)	11 menit	3-5	25-100	56-82
Vardenafil (Levitra [®])	Erectile Dysfunction	16 menit	4-5	5-20	65-80
Tadalafil (Clalls [®])	Erectile Dysfunction	16-30 menit	17.5	2.5-20	62-77

Sildenafil dan Vardenafil dapat mengakibatkan gangguan penglihatan, seperti sensitif terhadap sinar, kehilangan penglihatan warna biru dan hijau karena sildenafil dan vardenafil juga memiliki efek inhibisi terhadap *phosphodiesterasetype 6 inhibitors* yang merupakan isoenzim di retina. Secara umum, efek samping yang diakibatkan *phosphodiesterasetype 5 inhibitors* berupa *facial flushing*, sakit kepala, dyspepsia, *nasal congestion* yang bersifat ringan hingga sedang.

2.3.5 Sildenafil

Sildenafil adalah salah satu jenis *Phosphodiesterasetype 5 inhibitors* yang sering digunakan dan mudah didapatkan. Nama dagang dari sildenafil adalah VIAGRA[®]. Golongan ini biasanya digunakan untuk obat erectile dysfunction derajat ringan hingga sedang.^{22,23} Berikut adalah informasi tentang Sildenafil:

Chemical Name : Sildenafil Citrate

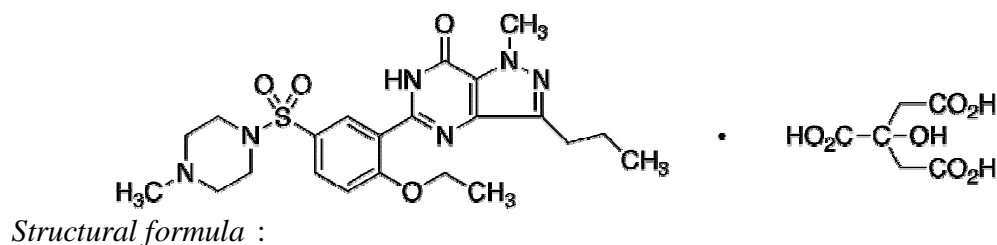
Synonyms : 1-[[3-(4,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazine Citrate

CAS number : 171599-83-0

Mol. Formula : C₂₈H₃₈N₆O₁₁S

Melting Point : 187-189°C

Molecular weight : 666.71



Gambar 4. Struktur formula Sildenafil Sitrat, dikutip dari Terrett, N.K⁸

2.3.6 Sildenafil sebagai Antioksidan

Sildenafil menghambat produksi lipid peroksidase melalui aktivitas ekspresi *nicotamide adenide dinucleotide* (NADPH) oksidase. Mekanisme antioksidan dari

sildenafil dilakukan dengan cara menghambat *Reactive Oxygen Species*, serbukun sel radang, dan sitokin seperti *IL-1,IL-6* dan *TNF alfa*.

Selain bertindak sebagai *anti-inflammatory properties*, Sildenafil juga mempengaruhi kerja *nitric oxide* (NO) dengan meningkatkan *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP). Telah diketahui bahwa cGMP adalah neurotransmitter yang berperan untuk relaksasi otot polos pembuluh darah sehingga meningkatkan aliran darah ke penis.¹⁹