

EFEK APOMORFIN SUBLINGUAL PADA EREKSI PENIS

Kaleb D. S. Salossa
Sonny J. R. Kalangi
Ghazaly Adam

Bagian Anatomi-Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
Email: sonnykalangi@yahoo.com

Abstract: Erectile dysfunction is the disability of a male to maintain consistent or repeated penile erections sufficiently for successful sexual intercourse. Many efforts have been done to handle this condition, so far. The psychosocial therapy and several medications inter alia: testosterone, yohimbine, trazadone, direct intracavernosus injection of alprostadil, penile implantation, and sildenafil citrate, are not always suitable for the patients' needs, especially those who suffer from cardiovascular diseases. Therefore, a new erectogenic agent has been introduced, the sublingual apomorphine. This apomorphine has a dopamine-like molecule that acts on the dopamine receptors in the paraventricular nucleus (PVN) of the central nervous system to increase the penile erection due to sexual stimulation (erotic imagination, audiovisual, or tactile). The sublingual apomorphine has been proved effective in overcoming the erectile dysfunction, especially the mild and moderate forms.

Keywords: penile erection, sublingual apomorphin.

Abstrak: Telah banyak upaya dilakukan untuk mengatasi disfungsi ereksi yang merupakan ketidakmampuan seorang laki-laki secara konsisten atau berulang untuk mencapai dan mempertahankan ereksi penis yang cukup untuk melakukan hubungan seksual. Terapi psikososial dan pengobatan yang pernah diajukan seperti pemberian hormon testosteron, yohimbin, trazadon, injeksi langsung alprostadil intrakavernosa, implantasi penis serta sildenafil sitrat tidaklah selalu sesuai dengan kebutuhan penderita, khususnya penderita disfungsi ereksi dengan penyakit kardiovaskuler. Para ahli berusaha melakukan terobosan baru salah satunya adalah apomorfin sublingual yang merupakan agen erektogenik baru. Apomorfin adalah suatu molekul mirip dopamin yang bekerja pada reseptor dopamin pada *paraventricular nucleus* (PVN) di sistem saraf pusat untuk meningkatkan rangsangan erektil saat stimulasi seksual (imajinasi erotik, audiovisual dan perabaan) terjadi. Apomorfin sublingual terbukti efektif untuk mengatasi disfungsi ereksi, terutama disfungsi ereksi ringan dan sedang.

Kata kunci: ereksi penis, apomorfin sublingual.

Ereksi penis mempunyai peranan yang sangat penting dalam perilaku seksual pria dan merupakan suatu kebutuhan utama bagi kehidupan rumah tangga suami istri. Sebagian besar laki-laki dalam masyarakat pada umumnya menganggap kepuasan seksual sebagai suatu ukuran kepuasan hidup seseorang. Laki-laki yang tidak puas secara seksual sering malu, bingung, atau depresi. Hal tersebut dianggap sebagai refleksi

buruknya kehidupan sebagai laki-laki.^{1,2}

Akhir-akhir ini telah banyak dilakukan upaya untuk mengatasi gangguan ereksi. Seorang laki-laki dikatakan mengalami gangguan ereksi bila tidak mempunyai kemampuan yang bersifat menetap atau berulang dengan masa paling sedikit tiga bulan, untuk mencapai atau mempertahankan ereksi yang cukup agar dapat melakukan senggama yang memuaskan.

Gangguan yang disebut disfungsi ereksi ini, merupakan masalah kaum lelaki yang sudah ada sejak ribuan tahun lalu dan hingga sekarang secara epidemiologi cukup tinggi.^{1,2}

Pilihan terapi gangguan fungsi ereksi yang tersedia saat ini dibagi menjadi tiga lini. Terapi lini pertama meliputi terapi seks atau psikososial dan agen erektogenik oral. Lini kedua meliputi vakum konstriksi, injeksi intra-kavernosa dan pengobatan intra-uretra, sedangkan lini ketiga melalui tindakan operasi atau protesa. Untuk pilihan terapi tersebut di atas, pengobatan yang pernah diajukan yaitu pemberian hormon testosteron, yohimbin, sildenafil sitrat, trazadon, injeksi langsung alprostadil intra-kavernosa, penggunaan tabung vakum, dan implantasi penis.

Penggunaan obat-obat tersebut di atas, seperti yohimbin, dilaporkan sangat efektif pada gangguan disfungsi ereksi yang psiko-genik, sedangkan trazadon dapat memberikan hasil yang lebih baik bila diberikan bersama dengan yohimbin. Oleh karena itu, adanya terobosan baru dengan pemberian apomorfin sub-lingual yang merupakan agen oral erektogenik baru pada penelitian memberikan efek yang baik dalam meningkatkan ereksi penis. Apomorfin ialah suatu molekul dopamin yang bekerja pada reseptor dopamin di sistem saraf pusat untuk meningkatkan rangsangan ereksi. Pemberian apomorfin secara sublingual menyebabkan kerja obat yang cepat.³

Keadaan relaksasi atau kontraksi otot polos arteri dan trabekula korpus kavernosum menentukan penis dalam keadaan ereksi atau lemas. Otot polos yang menyusun korpus kavernosum ini dipersarafi oleh nervus kavernosus. Pada saat terjadi rangsangan seksual, impuls saraf akan menyebabkan terjadinya relaksasi otot polos, sehingga darah mengalir masuk ke dalam korpus kavernosum dan terjadilah ereksi penis.^{4,5}

PUSAT KONTROL EREKSI PENIS

Fungsi ereksi normal merupakan respon dibawah kontrol sistem saraf pusat dan

melibatkan otak, medula spinalis, dan saraf perifer. Terdapat bagian-bagian di otak yang dapat dianggap sebagai pusat kontrol di supra-spinal untuk pengendalian ereksi penis, termasuk struktur di korteks, talamus, sistem limbik, serta beberapa nukleus di medula spinalis, pons dan hipotalamus.^{12,13}

Hipotalamus memainkan peran penting dalam mengatur ereksi penis, terutama melalui dua nukleus yaitu *medial preoptic area* (MPOA) dan *paraventricular nucleus* (PVN). MPOA sangat terkait dengan regio di otak sehingga dapat mengintegrasikan berbagai informasi dari pusat dan perifer serta memiliki peran yang sangat luas dalam mengendalikan perilaku seksual. Meskipun MPOA tidak memiliki hubungan dengan medula spinalis tetapi neuron-neuronnya diproyeksikan pada PVN dan neuron-neuron parvoseluler PVN secara langsung diproyeksikan ke atas medula spinalis. Aktivasi listrik PVN juga memicu terjadinya ereksi penis.^{13,14}

Jalur neural yang turun dari PVN ke medula spinalis mengandung berbagai neurotransmitter, termasuk oksitosin, vasopresin, enkepalin, dan dopamin. Khususnya oksitosin, merupakan perantara penting dalam pusat kontrol ereksi penis. Mikroinjeksi intratekal sejumlah oksitosin pada tingkat lumbosakral medula spinalis menunjukkan induksi terhadap ereksi penis dimana terjadi peningkatan tekanan intra-kavernosa. Stimulasi listrik pada nervus dorsalis penis akan merangsang sel-sel oksitosin di dalam PVN dan menunjukkan preferensial inervasi oksito-sinergik oleh *afferent sensory input*. Dengan demikian, aktivitas neuron oksito-sinergik memproyeksikan dari PVN menuju *spinal parasympathetic centre* untuk memengaruhi keseimbangan ereksi.¹⁵⁻¹⁸

Jalur parasimpatis yang keluar dari pusat-pusat di medula spinalis (segmen S₂-S₄) juga menyediakan masukan rangsangan utama ke penis dan bertanggung jawab untuk vasodilatasi pembuluh-pembuluh darah yang mengarah ke penis. Perjalanan eferen parasimpatis ke penis melalui seraf saraf preganglion di dalam saraf pelvis dan

menuju pleksus pelvis. Jalur simpatis yang menghambat ereksi dikeluarkan dari medula spinalis torakal bawah dan lumbal atas. Perjalanan serat simpatis melalui rantai simpatis kemudian saraf pudendus atau melalui saraf-saraf splanikus lumbar, pleksus mesenterika inferior kemudian saraf hipogastrik dan pleksus pelvis. Sel ganglion parasimpatis dan simpatis dari pleksus pelvis mengirim akson ke penis melalui saraf-saraf kavernosus. Jalur sensoris yang penting dalam refleksogenik ereksi penis mengirimkan informasi ke sistem saraf pusat melalui saraf-saraf dorsal penis dan saraf-saraf pudendus.^{18,19}

ASPEK MOLEKULER EREKSI PENIS

Nitrik oksida (NO) dari endotel yang dilepaskan pada saat transmisi saraf non-adrenergik non-kolinergik merupakan neurotransmitter terpenting yang memerantarai ereksi penis serta merupakan suatu perantara antar sel yang menyebabkan vasodilatasi dengan merelaksasikan otot polos vaskular. NO juga merupakan *endothelium derived factor* (EDRF), yang dibentuk dari arginin dan dikatalisis oleh NO sintase. Terdapat bukti bahwa ereksi penis dihasilkan oleh pelepasan NO yang mengakibatkan vasodilatasi dan pengisian korpus kavernosum. Penyuntikan inhibitor sintase dapat mencegah ereksi yang secara normal timbul setelah rangsangan pada saraf-saraf panggul hewan percobaan. Dengan demikian NO merupakan mediator ereksi yang penting. Adenosin monofosfat siklik (*cyclic adenosine monophosphate*) dan guanosin monofosfat siklik (*cyclic guanosine monophosphate*, cGMP,) ialah perantara kedua intrasel yang memerantarai relaksasi otot polos.^{18,19}

Asetilkolin juga merupakan neurotransmitter yang berpotensi merelaksasikan otot polos trabekula. Sistem saraf parasimpatis menekan adrenergik dan meningkatkan aksi NO pada jaringan korpus kavernosum penis. Reseptor asetilkolin muskarinik subtype muskarinik-1 (m1AChR) merupakan reseptor yang terlibat pada saraf kolinergik bisa juga mengaktifkan

neurotransmitter non-adrenergik non-kolinergik. Selanjutnya, stimulasi reseptor asetilkolin menghasilkan NO melalui NO sintase (enzim yang mengatalisis pembentukan NO dari arginin) pada endotel. Di dalam otot polos, NO mengaktifkan guanil siklase yang mengubah *guanosine triphosphate* (GTP) menjadi cGMP. cGMP ini mengaktifkan protein kinase spesifik yang memfosforilasi protein tertentu dan menyebabkan terbukanya saluran kalium dan hiperpolarisasi membran sel otot, pengambilan kalsium oleh retikulum endoplasmik, dan penghambatan saluran masuk kalsium. Akibatnya, konsentrasi kalsium sitosol menurun dan terjadilah relaksasi otot polos. Pada waktu penis kembali ke keadaan lemas, cGMP didegradasi menjadi GMP oleh fosfodiesterase tipe-5 (PDE5). Fosfodiesterase tipe lain juga terdapat didalam korpus kaverosum, tetapi tidak mempunyai peran penting dalam ereksi.^{18,19}

APOMORFIN SUBLINGUAL

Apomorfine ialah agonis dopamin dengan afinitas bagi reseptor dopamin-1 dan reseptor dopamin-2 di hipotalamus yang terkait antara lain pada regulasi fungsi ereksi. Sejak apomorfine pertama kali disintesis melalui perlakuan asam morfin pada tahun 1869, apomorfine telah digunakan secara luas dan sukses dalam terapi berbagai variasi kondisi klinis, termasuk penyakit Parkinson. Percobaan klinik terhadap sekitar 5000 pasien yang dilaporkan menunjukkan efek terapi yang aman.²⁰

Apomorfine berdasarkan sistem penamaan IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) ialah apomorfine hidroklorida, 4H-di benzo (de-9) quinoline-10,11-diol, 5, 6, 6a, 7-tetrahidro-6,6 metil-hemihidrat-[R]-(C₁₇H₁₈ (CNo.2. ½ H₂O). Berat molekul apomorfine 312,8. Apomorfine dihasilkan melalui dehidrasi morfin diikuti oleh penyusunan kembali kerangka dimana empat dari lima sumbu simetris pada morfin dieliminasi. Apomorfine juga memiliki kesamaan dengan morfin tetapi tidak memiliki sifat adiktif dari morfin atau analgetik dari narkotik.

Apomorfin bebas larut dalam etanol atau aseton, sedikit larut dalam air, dan lebih khusus dapat larut dalam kloroform.²⁰

Sifat dopaminergik dari apomorfin yang ditunjukkan merupakan campuran reseptor agonis dopamin D₁ dan D₂' dengan potensial aksi yang lebih besar pada D₂.²¹

FARMAKOKINETIK

Onset yang cepat dari pengaruh apomorfin sublingual merupakan refleksi kecepatan absorpsi apomorfin melalui rongga sublingual. Apomorfin tampaknya tidak efektif bila ditelan atau diminum; dan hanya 1-2% pengaruh dapat dilihat setelah pemberian intravena dan subkutan. Karena formulasi sublingual, apomorfin tidak mungkin untuk berinteraksi dengan makanan sehingga makanan dan alkohol dalam saluran pencernaan tidak dapat menghambat efek kerja apomorfin. Apomorfin lebih cepat diabsorpsi melalui rute sublingual, dengan waktu untuk mencapai konsentrasi plasma maksimal 40-60 menit. Konsentrasi plasma maksimal (C_{max}) dan *area under plasma concentration time curve* (AUC) mengalami peningkatan secara proporsional terhadap dosis sublingual.^{22,23} Bioavailabilitas apomorfin sublingual yang dicapai melalui injeksi subkutan ialah 16-18%.

Pada percobaan secara *in vitro*, protein yang terikat pada plasma (*plasma binding protein*) diperkirakan sekitar 90%, terutama terhadap albumin; dan konsentrasi yang bebas atau tidak terikat pada protein plasma sekitar 1-100ng/ml. Volume distribusi tersebut diperkirakan cukup besar. Apomorfin sublingual sangat mudah larut dalam lemak (*lipid soluble*) sehingga dapat melewati sawar darah otak (*blood-brain barrier*) untuk mencapai konsentrasi enam kali lebih tinggi daripada konsentrasi yang ada di plasma.^{23,24}

Jalur metabolisme utama untuk apomorfin sublingual adalah sulfasi, glukuronidasi dan N-demetilasi yang akan menghasilkan nor-apomorfin. Selain itu, terdapat jalur metabolisme lain, yaitu O-metilasi yang akan menghasilkan metabolit-

metabolit kecil seperti isoapokodein dan apokodein. Sulfasi, glukuronidasi, N-demetilasi dan O-metilasi ini merupakan reaksi konjugasi yang biasanya juga merupakan reaksi detoksikasi dan melibatkan gugus fungsional polar seperti karboksil, hidroksil dan amino. Selain itu, studi *human hepatic microsomal* secara *invitro* menunjukkan bahwa apomorfin menghambat CYP1A2, CYP2D6 dan CYP3A4. Ketiga bahan ini merupakan enzim-enzim yang dihasilkan oleh sitokrom P450 yang terdapat dalam sel-sel hati. Sitokrom P450 ini berperan dalam sintesis maupun metabolisme molekul-molekul kimia dalam sel dan sebagian proses metabolisme obat ini terjadi dalam retikulum endoplasma sel hati.²³⁻²⁵

Konsentrasi plasma yang lebih rendah dari apomorfin setelah pemberian dosis sublingual disertai dengan waktu paruh yang singkat, membuatnya secara bermakna menghindari hambatan sitokrom P450 yang memerantarai metabolisme obat-obat lain; atau karena kerja obat yang cepat melalui pemberian sublingual, membuatnya tidak perlu melalui metabolisme di hati sehingga menghindari interaksi obat dengan sitokrom P450.²³⁻²⁵

Setelah pemberian subkutan, maka klirens apomorfin plasma sangat cepat, dengan total klirens plasma diperkirakan mencapai 3-4 L/h/kg. Waktu paruh yang tampak jelas pada fase akhir dari apomorfin sekitar tiga jam setelah pemberian subkutan atau sublingual. Setelah pemberian apomorfin sublingual, radioaktivitas telah dieliminasi baik dari air seni (93%) dan feses (16%), dan kurang dari 2% ditemukan dalam air seni sebagai apomorfin yang tidak terkonjugasi. Di dalam air seni tersebut, 55% radioaktivitas telah ditemukan kembali dalam waktu 12 jam, dan lebih dari 90% dalam waktu 48 jam. Selain itu, diperkirakan terdapat sekitar 55% dari dosis yang dieksresikan dalam air seni sebagai apomorfin sulfat, 12% sebagai apomorfin glukoronat, dan 18% yang bebas (tidak dieliminasi). Sampel-sampel urin yang dikumpulkan dari subjek penelitian yang diberikan apomorfin sublingual ter-

sebut dievaluasi sesuai standar tes obat dan tidak ditemukan adanya reaksi silang, terutama dengan morfin atau kodein.^{24,26,27}

INTERAKSI OBAT

Penelitian *human hepatic microsomal* secara *in vitro* menunjukkan bahwa apomorfina menghambat aktifitas dari CYP1A2, CYP2D6, dan CYP3A. Hambatan hanya dapat terjadi pada konsentrasi terapeutik yang lebih tinggi dari apomorfina sublingual dan waktu paruh yang ditunjukkan singkat. Apomorfina sublingual tidak dapat berinteraksi dengan obat lainnya melalui metabolisme yang diperantarai sitokrom P450. Selain konjugasi dan demetilasi-N apomorfina juga mengalami metilasi-O oleh *catechol-O-methyltransferase* (COMT). Telah dianjurkan bahwa apomorfina digunakan dengan hati-hati atau dosis akan dikurangi bila digunakan bersamaan dengan inhibitor COMT seperti entakapon dan tolkapon.^{27,28}

Dalam studi interaksi alkohol, subjek yang sehat diberi minuman etanol 30 menit sebelum pemberian apomorfina sublingual pada dosis yang lebih tinggi daripada dosis yang dianjurkan. Pemberian alkohol dosis rendah (0,3 g/kg) dengan apomorfina sublingual dosis 5 atau 6 mg tidak berpengaruh pada masing-masing bioavailibilitasnya walaupun dengan dosis alkohol yang lebih tinggi (0,6 g/kg). Hal ini berarti C_{max} dan AUC dari apomorfina sublingual dan etanol telah direduksi. Selain itu, juga ditemukan peningkatan prevalensi dari muntah, pusing, muka tampak pucat, dan hipotensi ketika etanol dan apomorfina sublingual digunakan dalam kombinasi.^{25,27,28}

Dengan terdapatnya kecenderungan menyebabkan *arterial hypotension*, apomorfina sublingual berpotensi untuk berinteraksi secara farmakodinamik dengan antihipertensi atau nitrat. Dalam studi *cross over* secara random yang melibatkan 162 orang dengan penggunaan antihipertensi jangka panjang atau nitrat jangka pendek dan jangka panjang, pemberian yang lebih tinggi dari dosis yang dianjurkan untuk apomorfina sublingual (5mg) dapat menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 10

mmHg dan 6 mmHg bersamaan dengan pemberian *α 1-blocker* dan *calcium channel blocker*.²⁹⁻³¹

INDIKASI, DOSIS, DAN PEMBERIAN

Apomorfina sublingual diindikasikan untuk pengobatan disfungsi ereksi dan tersedia dalam dua dosis, yaitu 2 mg dan 3 mg. Onset yang dicapai dengan pemberian apomorfina sublingual 2 dan 3 mg ialah sekitar 18-19 menit dengan variasi individual.¹⁰ Tablet sangat baik larut dalam kondisi basah sehingga sebaiknya pasien minum sedikit air sebelum diberikan tablet apomorfina sublingual.

Pasien harus menghindari kelebihan konsumsi alkohol sebelum pemberian apomorfina sublingual dan aktivitas seperti mengemudi atau mengoperasikan mesin minimal dua jam hingga gejala benar-benar sudah pulih.^{30,31} Jika pasien mengalami gejala prodromal seperti muntah, muka tampak pucat, berkeringat, dan pusing maka pasien tersebut harus berbaring dengan kaki terangkat ke atas sampai gejala-gejala pulih.

Dosis yang direkomendasikan dimulai dengan dosis 2 mg untuk semua pasien. Jika diperlukan, dosis dapat ditingkatkan hingga 3 mg dan rata-rata keberhasilan pengobatan meningkat dengan dosis yang diulang. Pasien disarankan untuk menjalani pengobatan suatu saat dengan apomorfina sublingual 2 mg dan diikuti sedikitnya empat kali dengan tablet 3 mg. Penyesuaian dosis tidak diperlukan untuk orang lanjut usia. Pasien dengan gangguan organ hati yang nyata hanya dapat diberikan apomorfina sublingual bila manfaatnya melebihi risiko. Jika apomorfina sublingual digunakan pada pasien dengan gangguan fungsi hati maka harus dimulai pada 2 mg dan dosis ditingkatkan dengan hati-hati saat diperlukan. Pada pasien dengan gangguan ginjal berat, maka dosis harus dibatasi sampai 2 mg.³²⁻³⁴

KONTRA INDIKASI DAN EFEK SAMPING

Pada pasien dengan riwayat penyakit

jantung yang telah ada sebelumnya dapat terjadi peningkatan risiko kardiovaskuler selama melakukan aktivitas seksual dengan atau tanpa agen yang berhubungan dengan farmakologi. Dengan demikian, status kardiovaskular harus dinilai sebelum melakukan perawatan disfungsi ereksi pada pasien-pasien dengan risiko tinggi. Produsen atau pabrik pembuat obat merekomendasikan agar apomorfina sublingual dikontraindikasikan pada pasien-pasien dengan *severe unstable angina, myocardial infarction, severe heart failure*, atau hipotensi dan keadaan-keadaan lain dimana aktivitas seksual terganggu atau adanya kelainan yang mempengaruhinya.^{35,36}

Karena kemungkinan penurunan tekanan darah akibat pemberian apomorfina sublingual, maka obat ini harus digunakan dengan hati-hati pada pasien yang sedang menjalani pengobatan dengan antihipertensi, nitrat atau alkohol, pada pasien-pasien dengan hipertensi tidak terkontrol, hipotensi atau riwayat hipotensi postural dan pada pasien-pasien dengan deformitas anatomi penis (misalnya angulasi) atau pada pasien yang rentan terhadap priapismus (misalnya multipel mieloma). Apomorfina sublingual juga tidak ditujukan bagi perempuan sebagai agen farmakologi untuk meningkatkan aktivitas reproduksi.³⁴⁻³⁶

Pada pasien-pasien yang menggunakan nitrat jangka panjang, apomorfina mengurangi tekanan darah sistolik dan diastolik hingga 10 mmHg pada posisi berdiri, namun tidak dengan posisi terlentang. Perubahan dalam tekanan darah dan frekuensi jantung secara klinik cukup bermakna pada pasien-pasien yang menggunakan ACE inhibitors, beta-bloker, diuretik, dan nitrat jangka pendek. Sindrom vasovagal terjadi pada 16% dari pasien, 5% memiliki hipotensi simptomatik dan satu pasien dengan penggunaan beta-bloker tanpa nitrat mengalami episode *syncope* pada posisi berdiri.

Keamanan dan toleransi apomorfina sublingual (2-6 mg) telah diperiksa dalam beberapa lintas studi analisis, Insiden efek samping yang dilaporkan bervariasi secara luas. Dalam studi *cross over* yang melaporkan insiden tertinggi, efek samping

yang paling umum ialah mual, sakit kepala dan pusing yang terjadi pada frekuensi 6,8%, 6,7% dan 4,4%, dimana masing-masing diberikan apomorfina dosis 2 dan 3 mg. Selain itu, yang putus obat karena menilai berhubungan dengan efek samping (*drug-related adverse events*) yaitu 2,3%. Dengan dosis 2 atau 3 mg, akibat mual turun dari 2,75% dengan dosis pertama sampai 0,5% dengan dosis kedelapan yang menyatakan peningkatan toleransi terhadap mual pada penggunaan secara terus menerus. Efek samping lain penggunaan apomorfina sublingual dengan insiden >1% yaitu menguap, mengantuk, faringitis, dan retinitis. Tidak terdapat *drug-related report* dengan kematian, infark miokard, gangguan serebrovaskular, ereksi yang tidak kuat atau priapismus sejauh ini yang telah dilaporkan dalam percobaan klinis.³²⁻³⁴⁻³⁶

Efek samping apomorfina sublingual ialah hipotensi arteri yang mungkin diperantarai oleh aktivasi reseptor-reseptor dopamin-1 vaskuler. Dalam penelitian uji klinik, apomorfina sublingual pada dosis hingga 5 mg dapat menurunkan tekanan darah ortostatik yang lebih besar pada pasien yang secara bersamaan menggunakan nitrat jangka panjang atau golongan tertentu dari antihipertensi. Selain itu, efek samping yang paling bermakna dalam studi klinik ialah *syncope*, tetapi pasien dapat pulih lebih cepat. Keadaan *syncope* biasanya terjadi dalam kurun waktu 30-60 menit dan lebih dari 90% kasus didahului oleh gejala prodromal vasovagal yang khas, yaitu terdiri dari satu atau lebih keadaan seperti mual ringan sampai berat, pusing, muntah, vasodilatasi, pucat, dehidrasi, dan berkeringat.^{35,36}

KERJA APOMORFIN SUBLINGUAL PADA EREKSI PENIS

Sistem dopaminergik memainkan peran sentral dalam perilaku seksual pria. Episode ereksi penis yang ditunjukkan pada tikus percobaan meningkat berdasarkan respon terhadap injeksi intraperitoneal dari apomorfina. Respon tersebut dihambat oleh haloperidol (antagonis dopamin sentral),

tetapi tidak dipengaruhi oleh domperidon (antagonis dopamin perifer). Selain itu, pemberian akut metaklopramid yang merupakan antagonis D₂ selektif dapat menghambat apomorfin dalam induksi ereksi penis, sedangkan pemberian lisurid yang merupakan agonis D₂ ke dalam PVN dapat meningkatkan tekanan intrakavernosa serta peningkatan serupa yang diinduksi oleh injeksi subkutan apomorfin yang telah dihambat oleh mikro-injeksi antagonis reseptor D₁ atau D₂. Data tersebut mendukung mekanisme yang diperantarai oleh reseptor D₂ dalam mencapai ereksi yang telah ditunjukkan pada tikus.³³⁻³⁶

Sebuah studi yang menggunakan MRI fungsional menunjukkan bahwa pemberian apomorfin sublingual disertai stimulasi seksual secara audio-visual menyebabkan secara nyata aktivitas yang lebih besar pada hipotalamus daripada dengan plasebo. Tempat kerja apomorfin ialah pada PVN yang kaya akan reseptor dopamin. Lesi elektrolisis pada PVN akan mencegah apomorfin dalam menginduksi respon erekto-genik, dan mikroinjeksi beberapa nanogram yang mengandung apomorfin ke dalam PVN akan menginduksi ereksi penis. Efek ini diperantarai oleh neuron-neuron yang melepaskan oksitosin sebagai respon terhadap apomorfin. Neuromediator lainnya seperti glutamat, NO, dan oksitosin juga mampu mengaktivasi neuron-neuron dalam menginduksi ereksi penis.³⁷⁻³⁹

Dengan demikian, terdapat kemungkinan bahwa apomorfin meniru aktivasi neuron-neuron PVN melalui jalur hipotalamus-dopaminergik. Stimulasi dari reseptor D₂ di PVN oleh apomorfin ini akan merangsang neuron-neuron oksitosinergik yang mengirim akson ke medula spinalis. Pada tikus, apomorfin juga langsung mengaktifkan *sacral pro-erectile nucleus*. Setelah stimulasi PVN, serat parasimpatis yang berperan dalam ereksi penis juga teraktivasi dan kemudian terjadi relaksasi otot polos penis, *corporal engorgment* (korpus kavernosum terisi darah), dan ereksi. Apomorfin sublingual merupakan agonis reseptor dopamin yang memulai dan meningkatkan respon ter-

hadap ereksi penis melalui pusat kerja yang khas. Apomorfin sublingual mengandung campuran agonis reseptor dopamin D₁ dan D₂ dengan potensial aksi yang lebih pada aktivitas D₂. Daya erekto-geniknya berdasarkan efek terhadap hipotalamus (terutama PVN) yang kaya dengan reseptor dopamin. Aktivasi PVN akan memicu *pro-erectile cascade* yang diatur oleh neuron oksitonergik yang pada gilirannya akan merangsang pusat-pusat sakral medula spinalis (segmen S2-S4) untuk melepaskan NO dari transmisi saraf non-adrenergik non-kolinergik. Afinitas lokal dari NO yang berikatan dengan guanilil siklase akan mengonversi *guanyl triphosphate* menjadi cGMP sehingga menimbulkan relaksasi otot polos korpus kavernosum dan perubahan hemodinamik untuk mencapai ereksi.^{39,40}

PENELITIAN UJI KLINIK

Sampai saat ini, terdapat lebih dari 4000 pasien yang berpartisipasi dalam penelitian uji klinik apomorfin sublingual. Pasien yang direkrut dalam penelitian uji klinik ialah laki-laki dewasa dalam hubungan yang stabil dengan pasangan untuk sekurang-kurangnya enam bulan dan dengan riwayat minimal tiga bulan dalam ketidakmampuan untuk mencapai dan mempertahankan ereksi yang cukup untuk melakukan hubungan seksual pada lebih dari 50% percobaan tersebut. Yang terdaftar dalam program penelitian uji klinik juga termasuk pasien diabetes mellitus yang terkontrol, *benign prostatic hyperplasia* (BPH), penyakit arteri koroner (*angina coronary artery bypass surgery*, *angioplasty* dan *myocardial infarction*). Pasien dengan penyakit yang berhubungan dengan neurologi, abnormalitas endokrin, penyakit genitourinaria, gangguan psikiatri, HIV atau AIDS, kanker dengan remisi kurang dari lima tahun, dan riwayat penyalah-gunaan obat atau alkohol tidak dilibatkan dalam penelitian uji klinik. Pasien dengan hipersensitivitas terhadap apomorfin dan seiring dengan penggunaan metaklopramid atau cisaprid (obat-obatan

yang dapat menghambat efek pusat dari apomorfin sublingual) juga dikecualikan. Pengenalan atau perubahan dalam dosis ansiolitik, diuretik thiazid, x-metil dopa, klonidin, reserpin, dan guanitidin juga tidak diperbolehkan dalam protokol penelitian karena berpotensi memengaruhi fungsi seksual.⁴¹

Studi *double blind* dan *placebo-controlled* yang mengevaluasi khasiat apomorfin sublingual dosis 2 mg selama 10-12 minggu pada 252 pasien dengan disfungsi ereksi, menunjukkan bahwa lebih dari 10% pasien-pasien dalam kelompok yang menerima apomorfin sublingual mencapai ereksi yang cukup kuat dalam melakukan hubungan seksual dibandingkan pasien-pasien yang menerima plasebo. Nilai *intercourse rate* (proporsi keberhasilan dalam melakukan hubungan seksual pada setiap percobaan) juga lebih tinggi pada apomorfin sublingual daripada plasebo; oleh karena itu apomorfin sublingual 2 mg dikonfirmasi efektif secara klinis pada pasien dengan disfungsi ereksi.⁴¹

Investigasi dilakukan pada studi *double blind* dan *randomized-cross over* terhadap khasiat apomorfin sublingual 3 mg dan hasilnya lebih bermakna dan efektif daripada plasebo untuk menghasilkan ereksi yang cukup dalam melakukan hubungan (46,9% : 32,3%), dengan nilai *intercourse rate* yang juga lebih tinggi dari plasebo (48,0% : 32,3%) seperti yang dilaporkan oleh pasien.^{37-39,41}

Waktu untuk mencapai ereksi atau pemulihan kemampuan seksual oleh apomorfin sublingual sangat cepat. Berdasarkan analisis dari 1918 respon ereksi terhadap apomorfin sublingual, nilai tengah untuk mencapai ereksi pada studi *double blind* dan *placebo-controlled* ialah 18,9 dan 18,8 menit untuk masing-masing apomorfin sublingual 2 dan 3mg. Pada sekitar 28% pasien, ereksi tercapai dalam waktu 10 menit pada pemakaian apomofin sublingual.^{37,38,41}

Dalam studi analisis terhadap pengaruh apomorfin sublingual pada fungsi ereksi dan kondisi komordibitas yang umumnya pada populasi lanjut usia,

digunakan apomorfin sublingual 2 dan 3 mg dikombinasikan untuk evaluasi data penelitian di atas. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa apomorfin sublingual secara bermakna lebih efektif daripada plasebo dalam menghasilkan ereksi pada pasien-pasien disfungsi ereksi ringan, sedang, dan berat. Derajat disfungsi ereksi berdasarkan *International index of erectile function* (IIEF) untuk yang ringan ($P < 0,001$), sedang ($P < 0,001$), dan berat ($P = 0,001$). Demikian juga apomorfin sublingual lebih efektif pada pasien dengan penyakit jantung koroner, BPH, hipertensi, dan diabetes melitus.^{37,38,41}

Data dari pasien yang mendaftarkan diri dari studi penggunaan apomorfin sublingual jangka panjang menunjukkan bahwa yang menerima apomorfin sublingual 2 atau 3mg dan yang tetap bertahan dalam studi ini selama enam bulan atau lebih, 92% menghasilkan ereksi yang cukup untuk melakukan hubungan setelah satu bulan menjalani pengobatan dan hasil tersebut sesuai dengan nilai sekitar 90% setelah enam bulan menjalani pengobatan. Nilai-nilai yang sesuai pada pasien setelah menjalani pengobatan 12 dan 18 bulan ialah 98% dan 88%. Tidak ada bukti efek toleransi yang ditunjukkan apomorfin sublingual dalam penggunaan jangka panjang.⁴¹

SIMPULAN

Apomorfin ialah suatu molekul mirip dopamin yang bekerja pada reseptor dopamin pada PVN di sistem saraf pusat untuk meningkatkan rangsangan erektil saat stimulasi seksual (imajinasi erotik, audio-visual, dan perabaan) terjadi. Apomorfin sublingual terbukti efektif untuk mengatasi disfungsi ereksi, terutama yang ringan dan sedang. Obat ini dapat digunakan oleh laki-laki berbagai usia (antara 45-66 tahun) dengan disfungsi ereksi, termasuk yang disertai komorbiditas umum untuk lanjut usia seperti penyakit arteri koroner, BPH, hipertensi, dan diabetes mellitus. Pemakaian apomorfin sublingual secara berulang (empat kali

pemakaian) dan pemakaian jangka panjang memberikan hasil yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Rosen RC, Leiblum SR.** Erectile disorder: Historical trends and clinical perspectives. In: Rosen RC, Leiblum SR, editors. *Erectile Disorder: Assesment and Treatment*. New York: Guildford Press, 1992:3-26.
2. **Tendean OS.** Reproduksi Seksual. Manado: Bagian Biologi FK UNSRAT, 2006.
3. **Syamsir M.** Disfungsi ereksi untuk lanjut usia: suatu tinjauan anatomi fungsional. *Jurnal Kedokteran Yarsi*. 2000;(1):115-21.
4. **Lue TF.** Erectile dysfunction. Drug therapy. Ed: Wood A. *The New England Journal of Medicine*. 2000;342(24):1802-10.
5. **Leeson CR, Leeson TS, Paparo AA.** Sistem reproduksi pria. Dalam: Tambayong J, editor. *Buku Ajar Histologi (Edisi Kelima)*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 1989; p.533-6.
6. **Karundeng R.** Genitalia pria. Penuntun teori dan praktikum histologi. Bagian Anatomi Histologi. Manado: FK UNSRAT, 1999:8.
7. **Telford Ir, Bridgman CF.** Male reproductive system. Introduction of functional histology (Second Edition). Harper Collins College Publishers, 1995; p.432.
8. **Amenta PS, Elias H, Pauly JE.** Reproductive system. Histology and human microanatomy. Italia: Piccin, 1991; p.563-9.
9. **Anderson KE, Wagner G.** Physiology of penile erection. *Physiol. Rev*. 1995; 75:191.
10. **Ganiswara SG, Setiabudi R, Suyatna FB, Purwatyastuti.** Farmakologi dan terapi (Edisi Keempat). Jakarta: Bagian farmakologi FKUI, 1995; p.11-3, 29-34.
11. **Ganong WF,** editor. *Buku ajar fisiologi kedokteran (Edisi Kedelapanbelas)*. Alih bahasa: Widjajakusuma MD. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 1998.
12. **Traish AM, Carson MP, Kim N, Goldstein I, Saenz de Tejada I.** Characterization of muscarinic acetylcholine receptors in human penile corpus cavernosum: studies on whole tissue and cultured endothelium. *J. Urol*. 1990;(144):1036-40.
13. **Fitzgerald RS, Shirahata M.** Acetylcholine and carotid body excitation during hypoxia in the cat. *J. Appl.Physiol*. 1994;76:1566-74.
14. **Robbins.** *Pathologic Basis of Disease (Sixth Edition)*. USA: WB Saunders Company, 1999; p.75.
15. **Burnett A.** Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *J. Urol*. 1997;157:320.
16. **Siu shing chung.** Medical Progeress: Erectile dysfunction in patient with type 2 diabetes. *MediMedia pacific Ltd*. 2002;29(9):24-5.
17. **Artur J, James H, Dorothy S.** *Human Physiology: The mechanism of body function (Second Edition)*. McGraw-Hill Book Company, 1970; p.447-9.
18. **Telford Ir, Bridgman CF.** Male reproductive system. Introduction of functional histology (Second Edition). Harper Collins College Publishers, 1995; p.432.
19. **Mathiessen A, Wright CRA.** Researches into the chemical constitution of the opium bases. Part I. On the action of hydrochloric acid on morphine. *Proc Roy Soc Ser B*. 1869;17:455-62.
20. **Neumeyer JL, Lal S, Baldessarini RJ.** Historical highlights of the chemistry, pharmacology, and early clinical uses of apomorphine. Apomorphine and other dopaminomimetics. In: Gessa GL, Corsini GU editors. *Basic Pharmacology*. New York: Raven Press, 1981; p.1-17.
21. The Department of Health. *British Pharmacopoeia*. London: The Stationery Of@ce, 2001: 141.
22. **Vallone D, Picetti R, Borrelli E.** Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24:125-32.
23. Product information. Uprima (Apomorphine SL). Abbott Laboratories, 2002.
24. Product information. Comtan (Entacapone). Novartis Pharmaceuticals, 2000.

25. Product information. Tasmar (Tolcapone). Roche Laboratories Inc, 1998.
26. **Fagan TC, Buttler S, Marbury T.** Cardiovascular safety of sublingual apomorphine in patients on stable doses of oral antihypertensive agents and nitrates. *Am J Cardiol.* 2001;88:760-6.
27. **Bohlen JG, Held JP, Sanderson MO, Patterson RP.** Heart rate, rate-pressure product, and oxygen uptake during four sexual activities. *Arch Intern Med.* 1984;144:1745-8.
28. **Johnston BL, Fletcher GF.** Dynamic electrocardiographic recording during sexual activity in recent post-myocardial infarction and revascularization patients. *Am Heart J.* 1979;98:736-41.
29. **Ralph DJ, Sleep DJ, Perdok RJ, Padley RJ.** Adverse events and patient tolerability of apomorphine SL 2 and 3 mg: a cross-study analysis of phase II and III studies. *Eur Urol.* 2002;1:21-7.
30. **Bukofzer S, Livesey N.** Safety and tolerability of apomorphine SL (Uprima). *Int J Impot Res* 2001; 13(Suppl 3):S40-4.
31. **Padma-Nathan H, Auerbach S, Lewis R, et al.** Efficacy and safety of apomorphine SL versus placebo for male erectile dysfunction. *J Urol.* 1999;161(4S):214.
32. **Dula E, Keating W, Siami PF.** Efficacy and safety of fixed-dose and dose optimization regimens of sublingual apomorphine versus placebo in men with erectile dysfunction. *The Apomorphine Study Group Urology.* 2000;56:130-5.
33. **Buvat J, Montorsi F.** Safety and tolerability of apomorphine SL in patients with erectile dysfunction. *BJU Int* 2001;88(Suppl 3):S30- 5.
34. **Heaton JPW.** Neural and pharmacological determinants of erection. *Int J Impot Res.* 1996; 10(Suppl. 2):S35-9.
35. **McKenna KE.** Central control of penile erection. *Int J Impot Res.* 1998; 10(Suppl. 1):S25-34.
36. **Giuliano FA, Rampin O, Benoit G, Jardin A.** Neural control of penile erection. *Urol Clin North Am.* 1995; 22:747-66.
37. **Marson L.** Central nervous system control. In: Carson CC, Kirby R, Goldstein I, editors, *Textbook of Erectile Dysfunction.* Oxford: Isis Medical Media Ltd, 1999; p.73-88.
38. **Wagner CK, Clemens LG.** Projections of the paraventricular nucleus of the hypothalamus to the sexually dimorphic lumbosacral region of the spinal cord. *Brain Res* 1991;539:254-62.
39. **Marson L, Platt KB, McKenna KE.** Central nervous system innervation of the penis as revealed by the transneuronal transport of pseudorabies virus. *Neuroscience.* 1993; 55:263-80.
40. **Chen KK, Chan SH, Chang LS, Chan JY.** Participation of paraventricular nucleus of hypothalamus in central regulation of penile erection in the rat. *J Urol.* 1997;158:238-44.
41. **Argiolas A, Melis MR.** Neuromodulation of penile erection: an overview of the role of neurotransmitters and neuropeptides. *Prog Neurobiol.* 1995; 47:235-55.