

PENGARUH SEL PUNCA MESEKIMAL TERHADAP
INTERLEUKIN - 10
TIKUS WISTAR MODEL
DIABETIC ERECTILE DYFUNCTION



Dr. dr. H. Ade Indra Mukti, M.Biomed, Sp.U.

MO:OX

**PENGARUH SEL PUNCA MESENKIMAL TERHADAP
INTERLEUKIN-10 TIKUS WISTAR MODEL
DIABETIC ERECTILE DYFUNCTION**

Penulis

Dr. dr. H. Ade Indra Mukti, M.Biomed, Sp.U.

Editor

Prof. Dr. dr. H. Gusbakti Rusip, M.Sc., Sp.KKLP(K)., PKK., AIFM., AIFO-K

Dr. dr. Lia Restimulia, M.Biomed, Sp.THT-KL

Widya Yanti Sihotang, M.Sc

ISBN 978-623-8299-31-7

Desain Cover

Liza Mareza Prasetia, S.I.Kom

Penerbit

Unpri Press

Universitas Prima Indonesia

Redaksi

Jl. Belanga No. 1. Simp. Ayahanda, Medan

Cetakan Pertama

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

**Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan
dengan cara apapun tanpa ijin dari penerbit**

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat serta karunia-Nya sehingga penulis diberikan kemudahan dalam penyusunan buku monograf ini. Buku monograf yang berjudul Pengaruh Sel Punca Mesenkimal terhadap Interleukin-10 Tikus Wistar Model Diabetic Erectile Dysfunction membahas tentang perbedaan interleukin-10 dan fungsi ereksi pasca perlakuan umbilical cord MSC pada tikus Wistar model diabetic erectil dysfunction. Selain itu buku monograf ini bisa menjadi bahan acuan dan wawasan para pembaca tentang aplikasi terapi stem cell pada penderita disfungsi ereksi akibat diabetes di masa yang akan datang. Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak atas kerja samanya mulai dari awal sampai selesainya buku ini. Dan penulis menyadari bahwa penulisan buku Monograf ini masih jauh dari sempurna sehingga segala masukan dan kritikan yang bersifat membangun dari semua pihak sangat penulis harapkan.

Medan, 01 Oktober 2024

Penulis

Dr. dr. H. Ade Indra Mukti, M.Biomed Sp.U.

DAFTAR ISI

Disfungsi Ereksi 1

Etiologi Disfungsi Ereksi..... 6

1. Interleukin-1024

Interleukin-10 adalah sitokin pleomorfik dengan beragam efek fenotipik yang awalnya ditemukan sebagai produk dari sel T helper 2 dan menghambat sel T helper 1. Saat ini diketahui sitokin ini dapat diproduksi oleh hampir semua sel imun teraktivasi yaitu sel B, sel mast, granulosit, makrofag, dan sel dendrit. Peran utama IL-10 adalah antiinflamasi, dan regulasi diri sendiri dengan umpan balik negatif melalui mekanisme autokrin dan parakrin. Interleukin 10 dianggap menghambat jalur sinyal apoptosis seperti jalur p38 MAPK, melalui transduser sinyal dan aktivator pensinyalan yang bergantung pada transkripsi 3 (STAT3), sehingga mencegah disfungsi dan kematian jaringan (Avelign et al., 2021; Mukti et al., 2022; Utami et al., 2023). Makrofag diaktifkan secara klasik (M1) dan alternatif (M2). Namun dalam perbaikan jaringan, sel M2 yang diperankan IL-10 dengan mendorong produksi kolagen dan akhirnya fibrosis melalui perekutan dan aktivasi fibroblast yang dimediasi oleh transformasi faktor pertumbuhan (TGF)-beta. Mekanisme ini diduga juga terjadi pada proses perbaikan disfungsi ereksi (Avelign et al., 2021; Mukti et al., 2022; Utami et al., 2023). Stres oksidatif meningkat jika terjadi detoksifikasi dan kurangnya antioksidan, atau produksi ROS berlebihan. Pada keadaan DED terjadi juga hipoksia. Mekanisme ini menyebabkan oksidasi dari DNA protein dan lipid (Ryter et al., 2007). Peran IL-10 sebagai anti-inflamasi pada disfungsi ereksi masih belum jelas. Pemeriksaan IL-10 menggunakan (Ireland et al., 2007; Avelign et al., 2021; Mukti et al., 2022; Utami et al., 2023).24

2. Stem Cell25

Ernest A McCulloch dan James E. pada tahun 1963 menemukan bahwa pada jaringan pembentukan darah di sumsum tulang dari tikus normal mengandung kelas sel yang apabila di transplantasi ke tikus yang telah diradiasi, dapat berproliferasi dan membentuk koloni baru secara makroskopik pada spleen. Sel sel tersebut mampu membentuk seluruh jenis sel di dalam tubuh, kemudian sel ini disebut sebagai stem cell

(Takayanagi et al., 2015a; Garcia et al., 2010; Kim et al., 2006b; Shan et al., 2015).....25

Suatu stem cell harus memiliki beberapa karakteristik, definisi klasik dari suatu stem cell memiliki karakteristik, yaitu self renewal dan Potency (Milenkovic, Albersen & Castiglione, 2019; Beltrami et al., 2003).....26

Berdasarkan lokasi asalnya yang menjadi sumber keberadaannya, stem cell dibagi menjadi beberapa jenis, yaitu embrionik stem cell, embrionik germ cell, fetus stem cell, adult stem cell dan cancer stem cell (Beltrami et al., 2003). Salah satu sumber dari MSCs yang paling mudah dan murah untuk diambil adalah jaringan lemak atau adipose tissue derived stem cells (ADSCs). Sel ini umumnya berada di sekitar perivaskular dari jaringan adiposa. Untuk mendapatkannya dengan cara mereseksi jaringan lemak atau aspirasi kemudian dipotong potong menjadi kecil lalu di inkubasi dengan kolagenase untuk memisahkannya dengan matrix ekstraselular. Setelah dilakukan sentrifugasi, jaringan adiposa mature akan terpisah dengan pellet stromal vascular fraction (SVF). Langkah isolasi akhir yaitu dengan 19 melapisi sel sel tersebut agar dapat memilih sel yang diinginkan dengan tehnik washing yang baik (Halim et al., 2010). Kelebihan ADSCs adalah tindakan pengambilan yang lebih sederhana dengan prosedur minimal invasif dalam anastesi lokal seperti liposuction dibandingkan BM-MSCs yang lebih menyakitkan, selain itu jumlah jaringan yang diambil jauh lebih banyak pada ADSCs sehingga teknik ini merupakan pilihan utama dalam pengambilan sumber dari jaringan stem sel (Halim et al., 2010). Stem cell terbukti aman digunakan pada manusia dan tidak menimbulkan pembentukan teratoma (Halim et al., 2010). Saat ini penelitian tentang stem cell berkembang pesat menggunakan penelitian preklinik yang selanjutnya akan berkembang sampai fase clinical trial untuk mendapatkan pengobatan yang lebih baik di masa yang akan datang.....26

3. Penggunaan Stem Cell dalam Terapi Disfungsi Ereksi.....27

Penelitian oleh Urban et al., 2008 menyatakan bahwa MSC memiliki fungsi immunosupresif pada diabetes (Urbán et al., 2008). Penelitian lain yang dilakukan oleh Albersen, et al., (2010) dengan menggunakan injeksi ADSC dan stem cells lysate juga memperkuat hipotesis bahwa ADSC bekerja melalui jalur parakrin 20 dengan melepaskan substansi intraselular atau sekresi biomolekul tertentu. Dalam penelitian ini, baik injeksi ADSC maupun stem cells lysate dapat memperbaiki fungsi ereksi

penis tikus dengan cedera saraf kavernosum secara signifikan bila dibandingkan dengan kelompok tikus yang hanya mendapat injeksi media transport. Kelompok yang diberikan ADSC maupun stem cells lysate juga menunjukkan gambaran histologi yang lebih baik dengan mengandung lebih banyak nNOS dan sel otot polos serta lebih sedikit fibrosis bila dibandingkan dengan kelompok media (Albersen et al., 2010a). Salah satu mekanisme terjadinya disfungsi ereksi adalah hipoksia dengan temuan pasca perlakuan MSC pada jaringan hipoksia, didapatkan peningkatan ekspresi TLR1, TLR 5, dan TLR 9 pada jaringan manusia, dan peningkatan TLR1 dan TLR 5 pada jaringan tikus. Toll like receptor ini yang berperan pada proses kerusakan jaringan (Tomic et al., 2010). Salah satu imunomodulator yang paling menonjol yang disekresikan oleh MSC adalah TGF- β . Sebagai sitokin pleio-tropik, komponen ini mengatur beberapa fungsi seluler yang mendasar, termasuk proliferasi, diferensiasi, migrasi, adhesi dan apoptosis, yang berperan pada proses penyembuhan luka, karsinogenesis, angiogenesis dan respon imun (Govinden & Bhoola, 2003).27

Hewan Coba Model Diabetic Erectil Dysfunction28

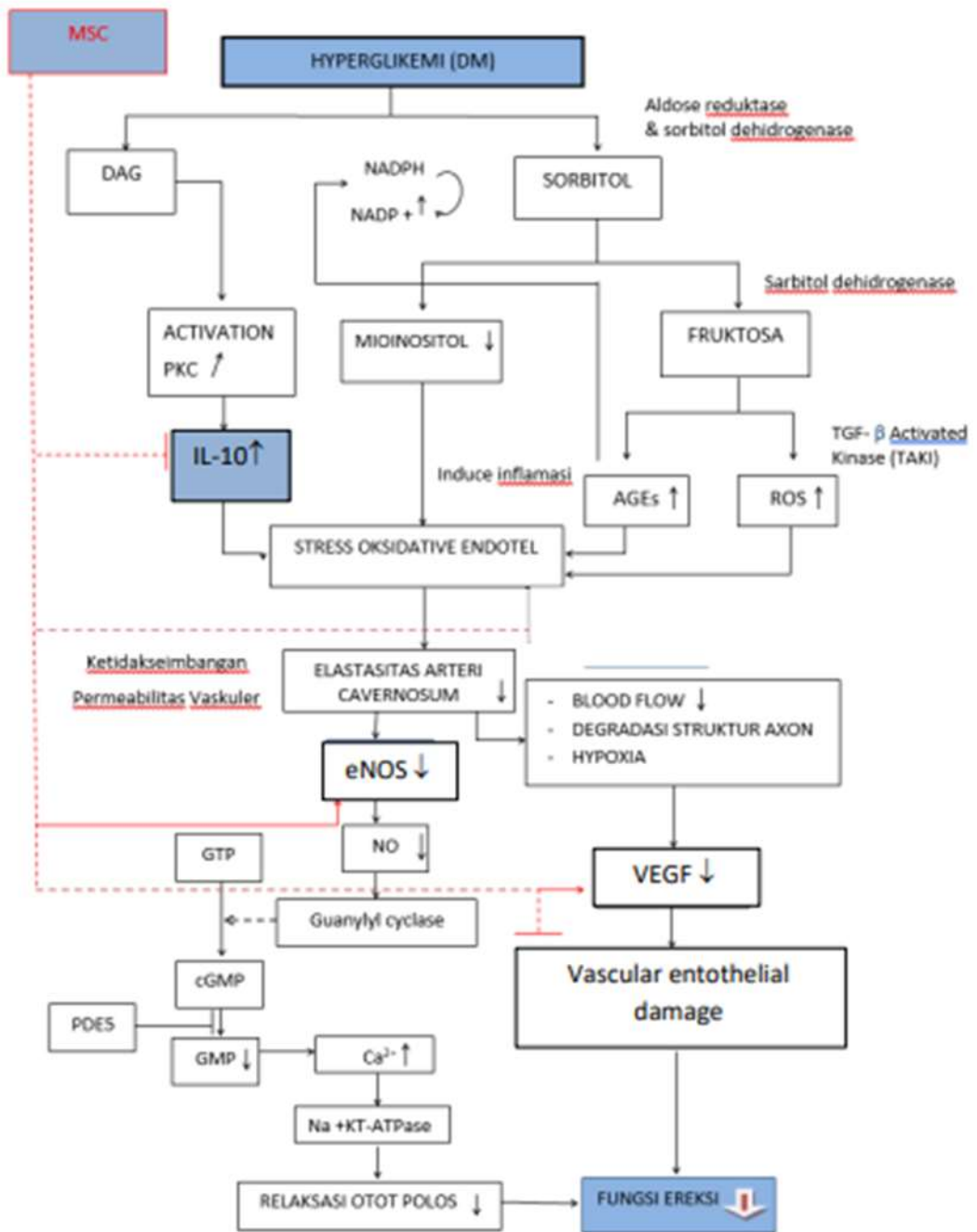
Pemilihan berbagai model hewan dalam penelitian dibidang urologi telah berkembang bertahun-tahun, dan tikus adalah hewan coba yang paling sering digunakan untuk penelitian preklinik DE, dikarenakan anatomi dan fisiologi penis yang mirip dengan manusia, dan juga identik secara genetik (Yamamoto et al., 21 2009; Mehta, Sikka & Rajasekaran, 2008; Gueders et al., 2009; de Vooght et al., 2010).28

Liu et al (2013) melakukan penelitian pada tikus Sprague-Dawley model DED usia 10 minggu 230-320gr, dengan induksi streptozotocin (STZ) intraperitoneal 40mg/kg setelah aklimasi 1 minggu. Kadar gula darah acak di cek dua hari kemudian menggunakan accu-check blood glucose meter. Kadar gula darah yang lebih dari 300mg/dl dikatakan diabetes. Delapan minggu setelah injeksi STZ, digunakan apomorphine (APO) 100 μ g/kg menggunakan Heaton's method, dan 82,27% tikus positif DED (Liu et al., 2013, 2015b). Model hewan untuk disfungsi ereksi (DE) diabetik memberikan wawasan berharga tentang patofisiologi dan potensi pengobatan untuk kondisi ini. Model diabetes tipe 1 yang diinduksi streptozotocin (STZ) pada hewan pengerat telah memberikan kontribusi yang signifikan terhadap penelitian DE (Gur et al., 2014).29

Model tikus baru untuk DE terkait diabetes tipe 2 menunjukkan penurunan fungsi ereksi dan perubahan struktur penis (Albersen et al.,

2011). Pada tikus, baik protokol STZ dosis rendah maupun dosis tinggi tunggal secara efektif menginduksi DE diabetik, yang ditandai dengan gangguan fungsi ereksi, peningkatan stres oksidatif, dan berkurangnya sel endotel dan otot polos di korpus kavernosum (Jin et al., 2009).....29

Model-model ini menunjukkan berbagai mekanisme yang diusulkan untuk DE diabetik, termasuk hiperglikemia, gangguan sintesis oksida nitrat, dan peningkatan stres oksidatif (Gur et al., 2014). Selain itu, model tikus diabetes tipe 2 menggunakan diet tinggi fruktosa intragastrik menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah puasa, yang menunjukkan potensinya untuk mempelajari komplikasi terkait diabetes (Wulansari & Wulandari, 2018).30



.....31

Preconditional Diabetes Melitus tipe 1 dan DED.....32

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Etiologi Disfungsi Ereksi.....	7
Gambar 2 Anatomi Penis	9
Gambar 3 Persyarafan Penis	12
Gambar 4 Penis Flasid dan Ereksi.....	14
Gambar 5 Mekanisme Sel Punca Mesenkimal Terhadap Interleukin-10 Tikus Wistar Model Diabetic Erectile Dyfunctionsimplisia	31
Gambar 6 Isolasi MSC	38
Gambar 7 Analisis flow cytometry terhadap Ekspresi CD90, CD29, CD45 dan CD31	40
Gambar 8 Uji Differensiasi MSC dengan Medium Kultur Osteogenik dan Adipogenik	41
Gambar 9 Grafik Kadar Gula Darah Tikus (Mg/dL) Pasca Pemberian MSC Dibandingkan dengan Kontrol	43
Gambar 10 Grafik Kadar IL-10 pada Berbagai Kelompok Studi.....	44
Gambar 11 Grafik Jumlah sampel yang Ereksi Pasca Pemberian MSC pada Tikus Model DED.....	45

Disfungsi Ereksi

Disfungsi ereksi (DE) adalah ketidakmampuan mencapai ereksi sampai mendapatkan kepuasan seksual yang sampai menurunkan kualitas hidup. Penelitian oleh Kushiro *et al.*, (2005) menemukan bahwa kualitas hidup penderita disfungsi ereksi lebih buruk dibanding kualitas hidup penderita hipertensi pada usia menengah yaitu sekitar 40 tahun (Kushiro *et al.*, 2005). Prevalensi DE secara keseluruhan meningkat hingga 50 – 100 % pada usia lebih dari 70 tahun, dan 71,45% % pada penderita diabetes (JAMA, 1993; Aytaç, McKinlay & Krane, 1999; Qiu *et al.*, 2012a, 2012b; Lue, 2000; Albersen, Shindel & Lue, 2009; Allen, 2019). Di Indonesia prevalensi DE yaitu 6,5% usia 20-29 dan 88% usia diatas 60 tahun (Birowo, Deswanto & Rasyid, 2019; Park, Hwang & Kim, 2011).

Diabetic erectil dysfunction (DED) yaitu disfungsi ereksi yang disebabkan oleh diabetes, yang dimanifestasikan sebagai penurunan oksida nitrit yang terkait stress oksidatif, sehingga relaksasi otot polos vaskular corpora cavernosa tidak optimal (Thorve *et al.*, 2011; Deng *et al.*, 2005). Patofisiologi ED terkait erat dengan efek toksik hiperglikemia yang mengarah ke spesies

oksigen reaktif (ROS) dan mendorong sekresi sitokin pro inflamasi. Paparan kadar glukosa tinggi yang berkepanjangan menyebabkan monosit menjadi pro inflamasi dan menghasilkan ekspresi dan sekresi interleukin (IL)-10, sehingga mengurangi pengambilan glukosa secara autokrin dan parakrin, dan mengubah monosit menjadi fenotipe anti inflamasi (Huang *et al.*, 2011; Negi *et al.*, 2011).

Phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE5 inhibitor) merupakan terapi DE yang dipakai secara luas di masyarakat, namun selain dapat mengakibatkan efek samping, beberapa penelitian akhir-akhir ini menyatakan bahwa penderita DED tidak begitu respon terhadap obat PDE5 inhibitor dan terapi invasif yang ada (Jin *et al.*, 2009; Ryu *et al.*, 2012b; Takayanagi *et al.*, 2015a; Kouidrat *et al.*, 2017). Sembuh secara permanen merupakan harapan utama dari pengobatan DE sehingga *stem cell* merupakan salah satu langkah yang harus ditempuh (Takayanagi *et al.*, 2015b; Albersen *et al.*, 2010b). *Stem cells* yang dikenal dengan sifat imunoregulasinya saat ini diminati sebagai strategi potensial untuk mengatur sel dan jaringan fungsional termasuk stres oksidatif pada ED. Hasil penelitian oleh

oleh Castiglione *et al.*, (2013) menggunakan *adipose derived stem cell* pada tikus model Peyronie memberi efek pencegahan fibrosis dan didapatkan perbaikan pada fungsi ereksi (Castiglione *et al.*, 2013; Rivera-Valdés *et al.*, 2017). Efek antifibrotik yang dilakukan oleh *stem cell* terjadi dengan meregulasi jalur p38-MAPK sehingga terjadi penurunan jumlah kolagen dan alfa-SMA serta peningkatan VEGF dan perbaikan jaringan fibrotik (Li *et al.*, 2016).

Salah satu mekanisme *mesenchymal stem cell* (MSC) yaitu mengeluarkan banyak faktor, seperti angiogenetik, tropik, modul inflamasi, antifibrotik dan kemotaktik. Sel ini juga mampu mengeluarkan *Ribonucleic Acid* (RNA) di dalam mikrovaskular yang mempengaruhi jaringan sekitar yang dituju (Fandel *et al.*, 2012; Morey, 2014; Albersen, Weyne & Bivalacqua, 2013). Pada penelitian ini akan digunakan MSC dari *umbilical cord*. Diharapkan peran MSC dapat membantu memperbaiki fungsi regenerasi dari jaringan erektil, sehingga hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk penelitian lanjutan pada manusia.

Disfungsi ereksi (DE) adalah ketidakmampuan mencapai ereksi sampai mendapatkan kepuasan seksual, menurut National Institutes of Health (NIH) consensus development panel on impotence 1992 (JAMA, 1993). Meningkatnya angka harapan hidup menuntut perbaikan dalam aktifitas seksual pada pria usia tua (Shepardson & Carey, 2016). Prevalensi DE meningkat seiring bertambahnya usia, yang memengaruhi 13-21% pria berusia 40-80 tahun dan hingga 50% dari mereka yang berusia 60-70 tahun (Delcea, 2019). Meskipun kesulitan sesekali adalah hal yang normal, DE yang terus-menerus dapat menyebabkan tekanan psikologis dan memengaruhi hubungan (Smith, 2015). Penyebab DE dapat bersifat primer (jarang) atau sekunder, termasuk kondisi medis, pengobatan, faktor gaya hidup, dan masalah psikologis (Kruzel, 2016). Pilihan pengobatan berkisar dari perubahan gaya hidup hingga pengobatan seperti penghambat fosfodiesterase tipe 5, yang telah merevolusi pengobatan DE (Smith, 2015). Namun, obat-obatan ini mungkin memiliki efek samping, dan dalam kasus yang parah, intervensi bedah dapat dipertimbangkan (Kruzel, 2016; Smith, 2015). Diagnosis DE biasanya mengharuskan gejala bertahan setidaknya selama tiga bulan (Gunasekaran & Khan, 2018).

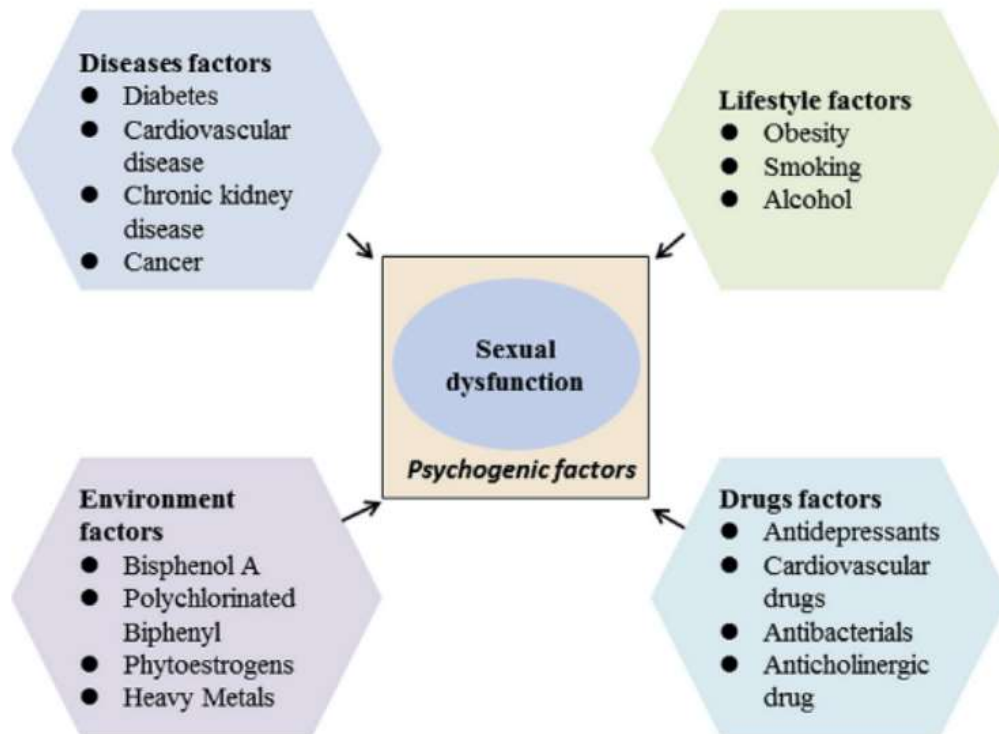
European Male Aging Study (EMAS) melaporkan pria pada usia 40-79 tahun, dengan rata-rata usia 60 tahun, mengalami masalah DE sebesar 30 %. Prevalensi meningkat pada grup usia lanjut, puncaknya pada usia diatas 70 tahun (64%) (Albersen, Orabi & Lue, 2012). Di Amerika, prevalensi pria yang melakukan seksual aktif yaitu 83,7 % pada grup usia 57-64 tahun dan menurun yaitu 38,5 % pada grup usia 75-85 tahun (JAMA, 1993; Aytacı, McKinlay & Krane, 1999; Lue, 2000; Albersen, Shindel & Lue, 2009; Albersen & Lue, 2011; Allen, 2019). Prevalensi DE di Indonesia 35,6%, yaitu 6,5% usia 20-29 dan 88% usia diatas 60 tahun (Birowo, Deswanto & Rasyid, 2019) (Lue, 2000; Albersen, Shindel & Lue, 2009; Albersen, Orabi & Lue, 2012). Tingkat keparahan DE meningkat seiring bertambahnya usia, dan berkaitan dengan meningkatnya morbiditas pada pria usia lanjut seperti hipertensi, penyakit vaskular, gagal ginjal kronis, depresi dan lain lain (Lewis et al., 2004; Derogatis & Burnett, 2008; Albersen, Orabi & Lue, 2012).

Etiologi Disfungsi Ereksi

Etiologi disfungsi ereksi dibagi menjadi faktor psikologis dan organik yang dapat disebabkan oleh kelainan pada pembuluh darah (vaskulogenik) seperti arterosklerosis, hipertensi, diabetes melitus, trauma, usia, fibrosis sinusoid, dan penyakit peyronie; persarafan (neurogenik) seperti stroke, alzheimer, kerusakan korda spinalis, penyakit parkinson, epilepsi, multiple sclerosis, diabetik neuropati dan kerusakan pelvis; hormon (endokrinologik) seperti hipogonad, sindroma defisiensi testosteron, dan hiperprolaktinemia (Mills et al., 2005; Nunes & Webb, 2012; Chen et al., 2019; Allen, 2019). Gaya hidup, lingkungan dan obat-obatan juga menjadi faktor risiko terjadinya disfungsi ereksi (gambar 2.1) (Chen et al., 2019).

Disfungsi ereksi (DE) adalah kondisi yang dapat mempengaruhi kualitas hidup pria dan memiliki berbagai etiologi. Obesitas berperan dalam kerusakan endotel yang menyebabkan DE (Situmorang et al., 2022). Paparan pestisida juga merupakan faktor risiko, menurunkan produksi testosteron dan menghambat aktivitas nitric oxide synthesis (Osiana et al., 2018). Pada penderita diabetes melitus, DE disebabkan oleh neuropati perifer akibat hiperglikemia kronis. Usia dan durasi diabetes berhubungan signifikan dengan kejadian DE (Sagala &

Harahap, 2021). Prevalensi DE pada pria muda mencapai 30%, dengan etiologi yang dapat dibagi menjadi psikogenik (seperti depresi dan kecemasan) dan organik (termasuk vaskulogenik, endokrinologis, dan neurologis). Evaluasi diagnostik yang cermat diperlukan untuk mengidentifikasi penyebab yang mendasari dan menentukan penanganan yang tepat (Nguyen et al., 2017).



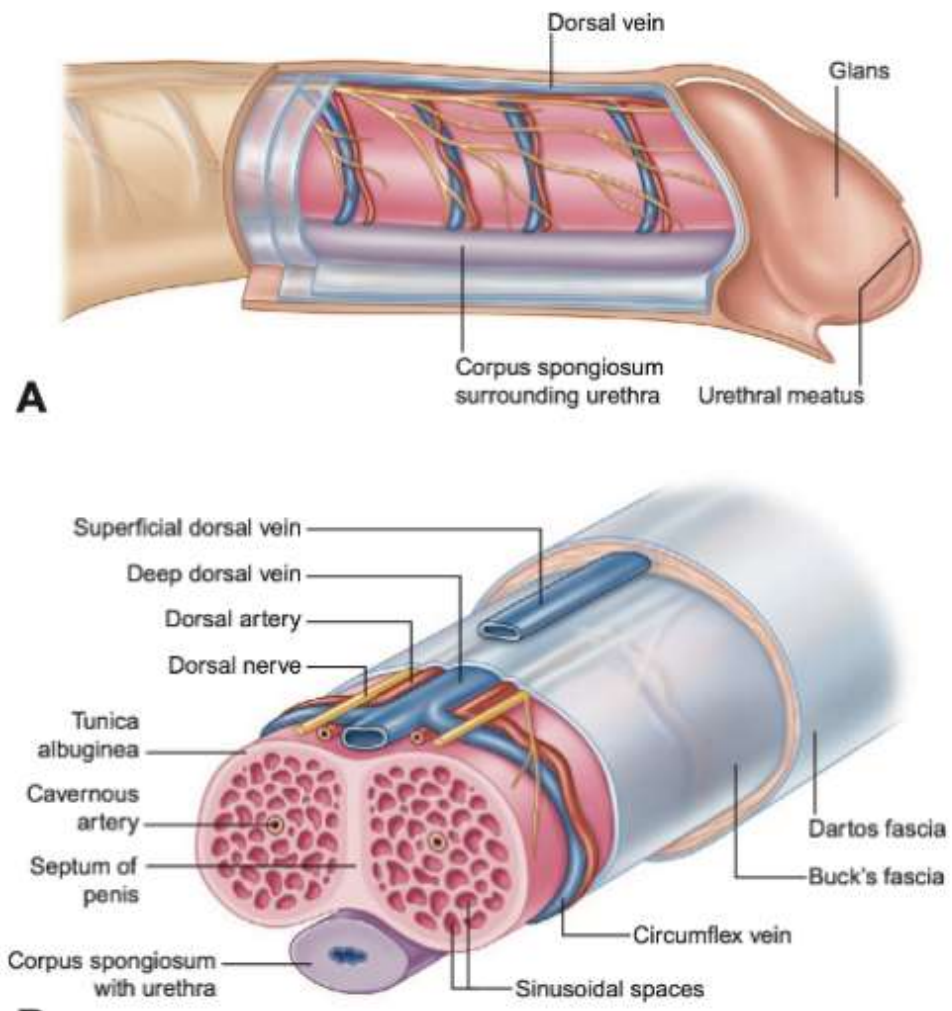
Gambar 1. Etiologi Disfungsi Ereksi (Chen et al., 2019)

Disfungsi endotelial merupakan salah satu faktor yang berhubungan kuat dengan DE dan penyakit jantung. Kedua penyakit

tersebut mempunyai faktor risiko yang sama dengan usia lanjut. Jumlah faktor resiko dari disfungsi endotelial ditandai dengan peningkatan faktor komorbid seperti hipertensi, dislipidemia dan diabetes. Disfungsi endotelial pada pria usia lanjut diantara faktor lainnya dikaitkan dengan keberadaan NO pada korpus kavernosum. Disimpulkan penurunan endotelial tergantung vasodilatasi yang diikuti peningkatan usia. Oksigen reaktif menghasilkan kondisi inflamasi dari endotelial yang menyebabkan predisposisi terjadinya formasi plak dan atherosklerosis. Hal tersebut mengakibatkan penurunan aliran darah. Kondisi seperti ini mengakibatkan eNOS menjadi inaktif dengan cara menurunkan fosforilasi dari regulasi positif dan meningkatkan regulasi negatif. Proses tersebut mengakibatkan apoptosis dari endotelial yang tidak dapat diimbangi regenerasinya oleh sel progenitor endotelial (Dean & Lue, 2005; Burnett, 2006).

Penis tersusun dari dua korpus kavernosum dan sebuah korpus spongiosum. Pada penis terdapat uretra dengan diameter 8 – 9 mm. Korpora ini tertutup gland sampai distal. Setiap korpus dibungkus oleh fascia (tunika albuginea) dan dikelilingi oleh lapisan tebal yang disebut fascia buck's. Korpus ini dibungkus dengan kulit dan lemak pada seluruh tubuhnya dengan prepusium yang menutupi gland.

Dibawah kulit penis terdapat fascia colles yang membentang dari ujung gland sampai diafragma urogenital. Fascia ini bersambung hingga fascia scarpa di bawah dinding abdomen (gambar 2.2) (Lue, 2000; Clement & Giuliano, 2015).



Gambar 2. Anatomi Penis (Clement & Giuliano, 2015)

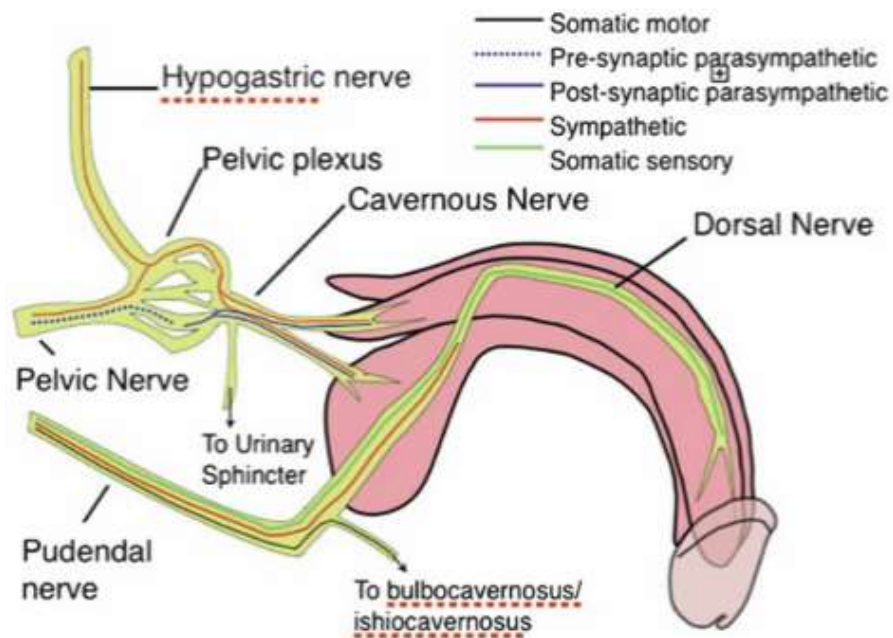
Ujung proksimal korpus kavernosum melekat ke tulang pelvis, yaitu anterior dari ischial tuberosites. Korpus spongiosum di kelilingi oleh otot bulbospongiosum, dengan ujung distal memanjang sampai membentuk gland penis. Ligamentum suspensory dari penis membentang dari linea alba dan simfisis pubis kemudian masuk kedalam fascia menutupi korpora kavernosum. Didalamnya ligamentum tersebut, terdapat komposisi septa dari otot polos dan jaringan erektil seperti vaskular. Mukosa uretra terbentuk dari epitel squamus, sedangkan bagian proksimalnya merupakan epitel transisional. Dibawah mukosa terdapat jaringan ikat, elastik dan otot polos. Di submukosa juga terdapat sejumlah kelenjar littre, dimana kelenjar tersebut bermuara ke dalam lumen uretra. Uretra dikelilingi oleh pembuluh darah korpus spongiosum dan gland penis (Lue, 2000; Clement & Giuliano, 2015).

Penis dan uretra diperdarahi oleh arteri pudendal. Arteri ini terbagi menjadi percabangan kecil yang masuk ke korpus kavernosum, arteri dorsalis penis dan bulbouretra. Percabangan ini mengisi korpus spongiosum, gland dan uretra. Vena dorsal superficial keluar di fascia buck's. Vena ini berada diantara arteri dorsalis, dan bersambung ke pleksus pudendal yang mengalir ke vena pudendal

interna (Lue,2000; Clement & Giuliano, 2015). Kelenjar limfe mengalir dari kulit penis ke dalam inguinal superficial dan subinguinal, limfe dari gland penis melewati nodul subingunal dan iliaka eksterna. Kelenjar Limfe yang berasal dari uretra mengalir ke iliaka interna (hipogastrik) dan iliaka komunis(Lue, 2000).

Penis dipersarafi oleh sistem persarafan otonom (simpatis dan parasimpatis) pada daerah pelvis. Kedua saraf itu bersatu membentuk nervus kavernosum yang masuk ke dalam korpus kavernosum, korpus spongiosum, dan glans penis untuk pengaturan aliran darah selama ereksi dan detumesen. Sistem persarafan somatis, yaitu nervus pudendus berperan sebagai sensorik penis, kontraksi dan relaksasi otot lurik bulbokavernosum, dan iskiokavernosum (Lue, 2000; Auffenberg, Helfand & Mcvary, 2011; Clement & Giuliano, 2015). Di masa kini, kita mengetahui bahwa DE tidak murni hanya karena gangguan psikogenik, tetapi juga terbukti bahwa 80% memiliki etiologi organik; non-endokrin dan endokrin. Hal yang perlu ditekankan, disfungsi ereksi tidak lagi dilihat hanya sebagai kebutuhan aktivitas seksual tetapi dapat menjadi indikator disfungsi endotel sistemik. Ada bukti yang konsisten bahwa obesitas bertanggung jawab atas kerusakan endotel yang menyebabkan DE. Di sisi lain, aktivitas fisik telah terbukti sebagai

pilihan terapi yang penting dalam pencegahan dan pengobatan DE terutama terkait dengan peningkatan fungsi endotel. Namun, penyelidikan prospektif eksperimental dan klinis lebih lanjut diperlukan untuk mendalami khusus tentang peran latihan fisik dalam peningkatan fungsi endotel dan implikasinya pada fungsi ereksi.



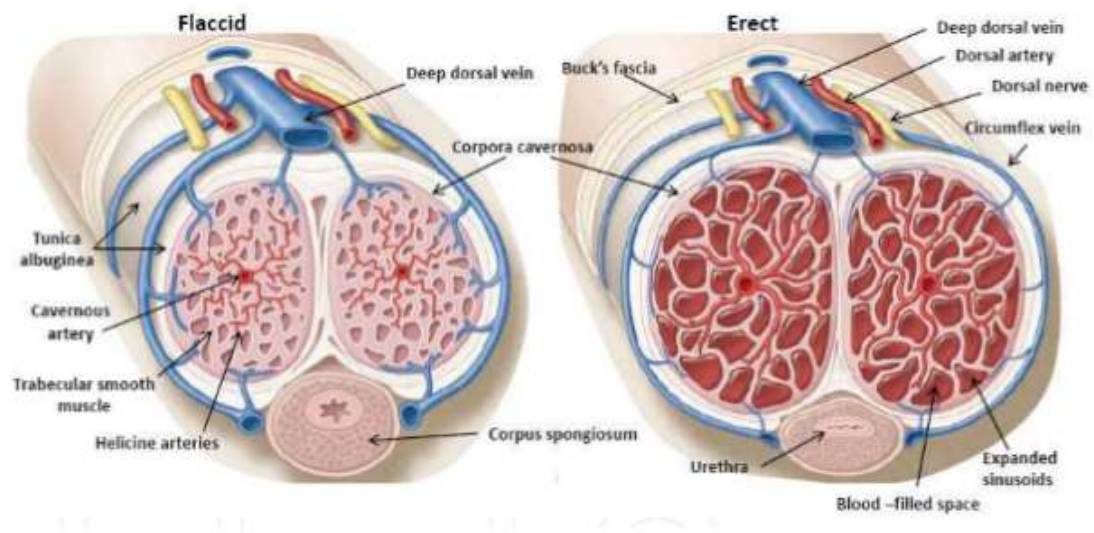
Gambar 3. Persarafan Penis (Auffenberg, Helfand & Mcvary, 2011).

Sistem persarafan tersebut bertanggung jawab terhadap terjadinya tiga macam tipe ereksi, yaitu psikogenik, refleksogenik, dan nokturna. Ereksi psikogenik yang terjadi karena rangsangan pendengaran, penciuman, dan fantasi yang diolah pada susunan

saraf pusat akan dilanjutkan pada pusat ereksi di medula spinalis (T11-L2 dan S2-S4) sehingga terjadi ereksi. Ereksi refleksogenik yang terjadi karena rangsangan perabaan pada organ genital dan sekitarnya, akan menuju pusat ereksi di medula spinalis yang akan menimbulkan persepsi sensoris yang akan mengaktifkan sistem saraf otonom untuk menyampaikan rangsangan pada nervus kavernosum sehingga terjadi ereksi. Tipe ereksi ini akan tetap terjadi pada pasien dengan cedera medula spinalis di atas segmen S2 (gambar 2.3) (Montague et al., 2007; Auffenberg, Helfand & Mcvary, 2011).

Ereksi yang normal memerlukan peran dari sistem fisiologis yaitu vaskular, saraf dan hormonal. Fase ereksi yaitu fase flasid, fase pengisian lambat, fase tumescent (pengisian cepat), fase ereksi maksimal, fase ereksi rigid/skeletal, dan fase detumescent (pengosongan). Pada fase flasid, aliran vena dan arteri minimal dan kadar gas darah sama dengan kadar di vena. Fase pengisian lambat terjadi penurunan tekanan arteri pudenda interna, sehingga penis memanjang sebagian, namun tidak merubah tekanan intrakavernosum. Fase tumescent mengalami peningkatan tekanan intrakavernosum, aliran arteri menurun sejalan dengan peningkatan tekanan. Ketika tekanan intrakavernosum meningkat melebihi

tekanan diastolik, aliran hanya terjadi pada saat sistolik (gambar 2.4.) (Lue, 2000; Auffenberg, Helfand & Mcvary, 2011; Nunes & Webb, 2012).



Gambar 4. Penis Flasid dan Ereksi (Nunes & Webb, 2012)

Pada fase ereksi maksimal, tekanan intrakavernosum dapat meningkat mencapai tekanan sistolik. Tekanan arteri pudenda interna meningkat tetapi lebih rendah dari tekanan sitemik. Aliran arteri lebih rendah dari fase pengisian namun lebih tinggi dari fase flasid. Walaupun kanal vena biasanya tertekan, aliran vena sedikit lebih tinggi dibanding fase flasid. Kadar gas darah mendekati kadar di arteri. Pada fase ereksi rigid, tekanan intrakavernosum meningkat melebihi tekanan sistolik dan hampir tidak ada aliran dara ke arteri kavernosum, namun durasi pendek mencegah timbulnya iskemia atau

kerusakan jaringan. Fase detumescent memunculkan tonus simpatis setelah ejakulasi, sehingga otot polos sekitar sinusoid dan arteriol kontraksi. Pengurangan aliran darah menimbulkan flasid, mengurangi darah sinusoid dan membuka kanal vena (Lue, 2000; Auffenberg, Helfand & Mcvary, 2011). Rangsangan seksual akan diolah pada susunan saraf pusat di beberapa tempat terutama di jaras supra spinal, yaitu area preoptik medial (MPOA) dan nukleus paraventricularis (PVN) di hipotalamus dan hipokampus yang merupakan pusat integrasi fungsi seksual dan ereksi. Neurotransmitter dopamin dan norepinefrin pada hipotalamus menyebabkan terjadinya ereksi, sedangkan aktivasi reseptor serotonin (5-hydroxytryptamine) menghambat terjadinya ereksi (Lue, 2000; Chen et al., 2019). Ereksi penis adalah fenomena psiko-neurovaskular yang kompleks, akibat interaksi antara persarafan otonom, pensinyalan hormonal, dan gairah psikogenik. Proses terjadinya ereksi penis secara molekuler diawali dengan sekresi asetil kolin pada serabut parasimpatis dari pleksus sakralis, sehingga memicu pelepasan 12 neurotransmitter nonadrenergik-nonkolinerjik yaitu NO (nitric oxide) dari ujung saraf di korpus kavernosum dan sel endotel di arteri trabekuler. NO disintesis dari L-arginin endogen oleh eNOS (enzim nitric

oxide synthase). Terdapat 3 jenis NOS, yaitu neuronal (nNOS), makropage / imun / inducible (iNOS), dan endothelial (eNOS). Adanya nNOS pada serabut saraf pada korpus kavernosum mendukung bahwa NO berfungsi sebagai mediator ereksi. Komponen NO berdifusi dan masuk ke dalam sel otot polos korpus kavernosum untuk meningkatkan konsentrasi dan kerja enzim guanilat siklase untuk membentuk cGMP, sehingga terjadi relaksasi otot (Auffenberg, Helfand & Mcvary, 2011; Chen et al., 2019; Allen, 2019). Cyclic GMP yang merupakan zat aktif yang dihidrolisis oleh PDE-5 menjadi GMP yang tidak aktif. PDE-5 didapatkan dalam jumlah yang cukup banyak di korpus kavernosum. PDE-2,-3 dan -4 juga ditemukan di korpus kavernosum tetapi mempunyai peran yang kecil pada proses fisiologi ereksi bila dibandingkan PDE-5 (Auffenberg, Helfand & Mcvary, 2011). Penelitian terdahulu di bidang terapi disfungsi ereksi telah membuktikan bahwa kadar cGMP dalam sel otot polos korpus kavernosum berperan penting dalam proses relaksasi otot polos korpus kavernosum yang pada akhirnya dapat menimbulkan ereksi. Pemberian inhibitor fosfodiesterase tipe 5 yang spesifik cGMP untuk mencegah metabolisme cGMP menjadi GMP dapat meningkatkan

relaksasi otot polos korpus kavernosum (Auffenberg, Helfand & Mcvary, 2011).

Diagnosis Disfungsi Ereksi

Disfungsi ereksi sering merupakan suatu gejala dari beberapa penyakit seperti diabetes melitus, penyakit arteri koroner, hiperlipidemia, hipertensi, 13 kompresi korda spinalis dan tumor pituitari, sehingga anamnesis riwayat penyakit dan pemeriksaan lengkap sangat penting. Riwayat psikososial juga harus tertangani dengan baik. Diagnosis DE juga di tentukan oleh derajat berat ringannya, riwayat medis, medikasi tambahan, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium (Lue, 2000; Wespes et al., 2002). Pemeriksaan klinis dari fungsi ereksi berdasarkan laporan kuesioner. Penilaian international index of erectile function (IIEF) adalah survei multi dimensi yang digunakan untuk penilaian fungsi ereksi yang telah direkomendasikan sebagai uji klinis DE dan evaluasi diagnostik keparahan DE, sehingga dijadikan gold standard untuk menilai kemanjuran pengobatan dalam uji klinis (Lue, 2000).

Tatalaksana Disfungsi Ereksi

Berbagai modalitas terapi DE dapat menjadi pilihan terapi, baik nonpharmacological treatment (counseling, Lifestyle change dan medication change); pharmacology (Selective PDE5I, Apomorphine SL dan Herbal supplements); vacuum constriction device; Intracavernosus dan Intraurethra vasoactive, maupun pembedahan (penile prosthesis) (Albersen, Shindel & Lue, 2009). Selective PDE5I seperti sildenafil, tadalafil dan vardenafil diberikan secara oral dengan tingkat keberhasilan sekitar 50-80% namun memiliki efek samping seperti sakit kepala (7-30%), kemerahan pada wajah (25%), dyspepsia (15%), hidung tersumbat (10%), dan gangguan penglihatan (10%). Selain itu, kebanyakan pria dengan diabetes yang mengalami DE juga memiliki penyakit kardiovaskular, infark miokard, stroke angina tidak stabil, hipotensi, atau gagal jantung berat yang merupakan kontra indikasi penggunaan obat ini. Tadalafil dikatakan memiliki efek pada status oksidatif, namun tidak demikian dengan sildenafil (Savas et al., 2010).

Diabetic Erectil Dysfunction (DED)

Pertambahan usia dan lama menderita DM meningkatkan risiko DE pada DM (Maiorino, Bellastella & Esposito, 2014). Penyebab DED multifaktorial dan berhubungan dengan ketidakseimbangan fungsi pembuluh darah, dan neuropati (Thorve et al., 2011), degradasi selektif nitric oxide (NO), penurunan ekspresi vascular endothelial growth factor (VEGF), peningkatan erythrocyte aldose reeduction dan aktifnya RhoA/Rho kinase pathway. Penyakit ini juga dapat mempengaruhi sel otot polos dan sebagai marker pro fibrotic yang dapat dilihat dari keberadaan α -smooth muscle actin (SMA) (Chen et al., 2019; Lin et al., 2012).

Disfungsi ereksi (DE) diabetik merupakan kondisi umum yang memengaruhi lebih dari 50% pria penderita diabetes (Thorve et al., 2011; Moța et al., 2003). Patofisiologinya bersifat multifaktorial, yang melibatkan disfungsi endotel, produk akhir glikasi lanjut, stres oksidatif, gangguan sintesis oksida nitrat, dan neuropati (Thorve et al., 2011; Moore & Wang, 2006). DE pada penderita diabetes dikaitkan dengan

usia, durasi diabetes, obesitas, dan berbagai komplikasi (Moça et al., 2003). Kondisi ini juga dapat menjadi penanda awal penyakit kardiovaskular (Phé & Rouprêt, 2012). Pendekatan pengobatan bersifat multimodal, dengan fokus pada kontrol glikemik dan mengatasi penyakit penyerta (Thorve et al., 2011; Phé & Rouprêt, 2012). Terapi lini pertama biasanya melibatkan inhibitor fosfodiesterase tipe-5, diikuti oleh suntikan intrakavernosa atau perangkat vakum sebagai pilihan lini kedua (Phé & Rouprêt, 2012; Moore & Wang, 2006). Protesa penis dipertimbangkan untuk kasus refrakter (Thorve et al., 2011). Perawatan di masa mendatang dapat menargetkan mekanisme yang mendasarinya melalui terapi gen, meskipun penelitian lebih lanjut diperlukan (Moore & Wang, 2006).

Diabetes sering menginduksi kerusakan stres oksidatif pada jaringan kavernosum. Mekanisme ini menyebabkan kerusakan endotel, dan menghilangkan fungsi fisiologinya (Huang et al., 2011; Dhindsa et al., 2004; Dhingra et al., 2009).. Beberapa jalur termasuk PKC, glikasi DNA seluler dan makromolekul lain, poliol, heksosamin dan nuklir jalur faktor Kappa B - yang semuanya berkontribusi pada perburukan disfungsi endotel pada diabetes; 2) Jalur pensinyalan VEGF yang rusak: disfungsi endotel diabetik menurunkan jalur pensinyalan VEGF.

Pemulihan jalur ini seharusnya memainkan peran penting dalam pengobatan disfungsi ereksi diabetes. Dalam Hal ini, sistem pensinyalan VEGF (termasuk VEGF, VEGFR1, VEGFR2 dan eNOS) bekerja dengan buruk pada jaringan penis diabetes sebagai Vascular endothelial growth factor (VEGF) yang diketahui sebagai heparin binding angiogenic growth factor dan memiliki spesifisitas yang tinggi terhadap sel endotel (Naufel et al 1999; Qiu et al., 2012). Molekul ini juga mempunyai peran yang penting dalam mengatur proliferasi dan mempertahankan keberadaan MSC dan telah terbukti bahwa VEGF menurunkan stres sel dan meningkatkan proliferasi sel pasca perlakuan MSC. Prosurvival faktor seperti ekspresi phosphorylated Akt and Bcl-xL meningkat signifikan pasca pemberian VEGF (Pons et al, 2008). Kerusakan dari endotel pembuluh darah merupakan faktor utama DED. Vaskulopati diabetik berhubungan dengan makroangiopati, mikroangiopati, dan disfungsi endotelial. Penyakit makrovaskular pada diabetes berhubungan dengan kerusakan ateroklerotik di pembuluh darah, yang membatasi aliran darah ke penis.

Beberapa faktor risiko kardiovaskular yang terkait dengan diabetes, berhubungan dengan disfungsi endotel, dan menyebabkan

ED vaskular (Esposito et al., 2005; Nunes & Webb, 2012; Hiort & Holterhus, 2000). Ciri khas diabetes adalah resistensi insulin dan adipositas visceral. Keadaan ini berhubungan dengan pro-inflamasi yang menyebabkan penurunan ketersediaan dan aktivitas NO. Mekanisme ini biasanya terjadi pada pria diabetes dengan obesitas. Pada 25% penderita DM tipe 2, ditemukan konsentrasi testosteron yang tidak normal, yang berkaitan dengan hormon luteinizing (LH) dan konsentrasi hormon perangsang folikel (FSH) rendah dan tidak teratur (Dhindsa et al., 2004). Beberapa mekanisme DED berhubungan dengan jalur aktivasi polyol, aktivasi PKC- β , peningkatan stres oksidatif, tidak seimbangnya asam lemak, pembentukan advanced glycation end products (AGEs), dan penurunan growth factor seperti VEGF dan NGF (Frisca, Sardjono & Sandra, 2009). Mekanisme reaksi stres oksidatif ini juga dapat menyebabkan peningkatan produksi transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), ekspresi TGF- β 1 mRNA dan protein kolagen I and III. Mekanisme tersebut juga dapat meningkatkan sintesis 16 TGF- β 1 dependent endothelin-1 (ET-1) serta terhambatnya produksi prostaglandin E1 (PGE1), yang merupakan inhibitor TGF- β 1. Transforming Growth Factor- β mempunyai hubungan erat dengan proses sintesis kolagen oleh sel otot polos kavernosum yang dapat

menyebabkan fibrosis kavernosum, sedangkan ET-1 adalah vasokonstriktor kuat pada otot polos penis sekaligus suatu peptida profibrosis. Periode hipoksia kaverosa berkepanjangan dapat menyebabkan peningkatan deposisi jaringan ikat yang dapat berujung pada penurunan distensibilitas penis, disfungsi veno-occlusive dan pengurangan panjang penis (Eardley, 2005).

Peningkatan glukosa intraseluler akan meningkatkan perubahan glukosa menjadi sorbitol melalui jalur polyol, peningkatan glukosamin 6 fosfat melalui jalur heksosamin dan aktivasi protein kinase-C (PKC), melalui sintesis diasetil gliserol (DAG) (Pourhamidi, 2013). Glukosa yang berasal dari senyawa dikarbonil bereaksi secara non enzimatik dengan asam amino dasar lisin dan arginin dalam protein untuk membentuk advanced glycosilation end products (AGE) baik secara ekstra maupun intraseluler. Jalur yang berbeda-beda saling berhubungan dan mempengaruhi satu sama lain. Mekanisme ini menginduksi produksi ROS yang berlebihan di mitokondria. Aktivasi PKC menyebabkan disregulasi permeabilitas vaskuler secara langsung maupun tidak langsung (melalui VEGF) pada otot polos; disregulasi aliran darah melalui penurunan aktivitas NOS dan peningkatan sintesa ET-1; penebalan membran basal melalui peningkatan sintesa kolagen

tipe IV dan fibronektin yang dimediasi transforming growth factor (TGF- β); gangguan fibrinolisis melalui peningkatan ekspresi PAI-1; peningkatan stres oksidatif melalui regulasi beberapa oksidase NADPH (Fiori et al., 2018; Zhang et al., 2012).

1. Interleukin-10

Interleukin-10 adalah sitokin pleomorfik dengan beragam efek fenotipik yang awalnya ditemukan sebagai produk dari sel T helper 2 dan menghambat sel T helper 1. Saat ini diketahui sitokin ini dapat diproduksi oleh hampir semua sel imun teraktivasi yaitu sel B, sel mast, granulosit, makrofag, dan sel dendrit. Peran utama IL-10 adalah antiinflamasi, dan regulasi diri sendiri dengan umpan balik negatif melalui mekanisme autokrin dan parakrin. Interleukin 10 dianggap menghambat jalur sinyal apoptosis seperti jalur p38 MAPK, melalui transduser sinyal dan aktivator pensinyalan yang bergantung pada transkripsi 3 (STAT3), sehingga mencegah disfungsi dan kematian jaringan (Avelign et al., 2021; Mukti et al., 2022; Utami et al., 2023). Makrofag diaktifkan secara klasik (M1) dan alternatif (M2). Namun dalam perbaikan jaringan, sel M2 yang diperankan IL-10 dengan mendorong produksi kolagen dan akhirnya fibrosis melalui perekrutan dan aktivasi fibroblast yang dimediasi oleh transformasi faktor

pertumbuhan (TGF)-beta. Mekanisme ini diduga juga terjadi pada proses perbaikan disfungsi ereksi (Avelign et al., 2021; Mukti et al., 2022; Utami et al., 2023). Stres oksidatif meningkat jika terjadi detoksifikasi dan kurangnya antioksidan, atau produksi ROS berlebihan. Pada keadaan DED terjadi juga hipoksia. Mekanisme ini menyebabkan oksidasi dari DNA protein dan lipid (Ryter et al., 2007). Peran IL-10 sebagai anti-inflamasi pada disfungsi ereksi masih belum jelas. Pemeriksaan IL-10 menggunakan (Ireland et al., 2007; Avelign et al., 2021; Mukti et al., 2022; Utami et al., 2023).

2. Stem Cell

Ernest A McCulloch dan James E. pada tahun 1963 menemukan bahwa pada jaringan pembentukan darah di sumsum tulang dari tikus normal mengandung kelas sel yang apabila di transplantasi ke tikus yang telah diradiasi, dapat berproliferasi dan membentuk koloni baru secara makroskopik pada spleen. Sel sel tersebut mampu membentuk seluruh jenis sel di dalam tubuh, kemudian sel ini disebut sebagai stem cell (Takayanagi et al., 2015a; Garcia et al., 2010; Kim et al., 2006b; Shan et al., 2015).

Suatu stem cell harus memiliki beberapa karakteristik, definisi klasik dari suatu stem cell memiliki karakteristik, yaitu self renewal dan Potency (Milenkovic, Albersen & Castiglione, 2019; Beltrami et al., 2003).

Berdasarkan lokasi asalnya yang menjadi sumber keberadaannya, stem cell dibagi menjadi beberapa jenis, yaitu embrionik stem cell, embrionik germ cell, fetus stem cell, adult stem cell dan cancer stem cell (Beltrami et al., 2003). Salah satu sumber dari MCSs yang paling mudah dan murah untuk diambil adalah jaringan lemak atau adipose tissue derived stem cells (ADSCs). Sel ini umumnya berada di sekitar perivaskular dari jaringan adiposa. Untuk mendapatkannya dengan cara mereaksi jaringan lemak atau aspirasi kemudian dipotong potong menjadi kecil lalu di inkubasi dengan kolagenase untuk memisahkannya dengan matrix ekstraselular. Setelah dilakukan sentrifugasi, jaringan adiposa mature akan terpisah dengan pellet stromal vascular fraction (SVF). Langkah isolasi akhir yaitu dengan 19 melapisi sel sel tersebut agar dapat memilih sel yang diinginkan dengan tehnik washing yang baik (Halim et al., 2010). Kelebihan ADSCs adalah tindakan pengambilan yang lebih sederhana dengan prosedur minimal invasif dalam anastesi lokal

seperti liposuction dibandingkan BM-MSCs yang lebih menyakitkan, selain itu jumlah jaringan yang diambil jauh lebih banyak pada ADSCs sehingga teknik ini merupakan pilihan utama dalam pengambilan sumber dari jaringan stem sel (Halim et al., 2010). Stem cell terbukti aman digunakan pada manusia dan tidak menimbulkan pembentukan teratoma (Halim et al., 2010). Saat ini penelitian tentang stem cell berkembang pesat menggunakan penelitian preklinik yang selanjutnya akan berkembang sampai fase clinical trial untuk mendapatkan pengobatan yang lebih baik di masa yang akan datang.

3. Penggunaan Stem Cell dalam Terapi Disfungsi Ereksi

Penelitian oleh Urban et al., 2008 menyatakan bahwa MSC memiliki fungsi immunosupresif pada diabetes (Urbán et al., 2008). Penelitian lain yang dilakukan oleh Albersen, et al., (2010) dengan menggunakan injeksi ADSC dan stem cells lysate juga memperkuat hipotesis bahwa ADSC bekerja melalui jalur parakrin 20 dengan melepaskan substansi intraselular atau sekresi biomolekul tertentu. Dalam penelitian ini, baik injeksi ADSC maupun stem cells lysate dapat memperbaiki fungsi ereksi penis tikus dengan cedera saraf kavernosum secara signifikan bila dibandingkan dengan kelompok tikus yang hanya mendapat injeksi

media transport. Kelompok yang diberikan ADSC maupun stem cells lysate juga menunjukkan gambaran histologi yang lebih baik dengan mengandung lebih banyak nNOS dan sel otot polos serta lebih sedikit fibrosis bila dibandingkan dengan kelompok media (Albersen et al., 2010a). Salah satu mekanisme terjadinya disfungsi ereksi adalah hipoksia dengan temuan pasca perlakuan MSC pada jaringan hipoksia, didapatkan peningkatan ekspresi TLR1, TLR 5, dan TLR 9 pada jaringan manusia, dan peningkatan TLR1 dan TLR 5 pada jaringan tikus. Toll like receptor ini yang berperan pada proses kerusakan jaringan (Tomic et al., 2010). Salah satu imunomodulator yang paling menonjol yang disekresikan oleh MSC adalah TGF- β . Sebagai sitokin pleio-tropik, komponen ini mengatur beberapa fungsi seluler yang mendasar, termasuk proliferasi, diferensiasi, migrasi, adhesi dan apoptosis, yang berperan pada proses penyembuhan luka, karsinogenesis, angiogenesis dan respon imun (Govinden & Bhoola, 2003).

Hewan Coba Model Diabetic Erectil Dysfunction

Pemilihan berbagai model hewan dalam penelitian dibidang urologi telah berkembang bertahun-tahun, dan tikus adalah hewan

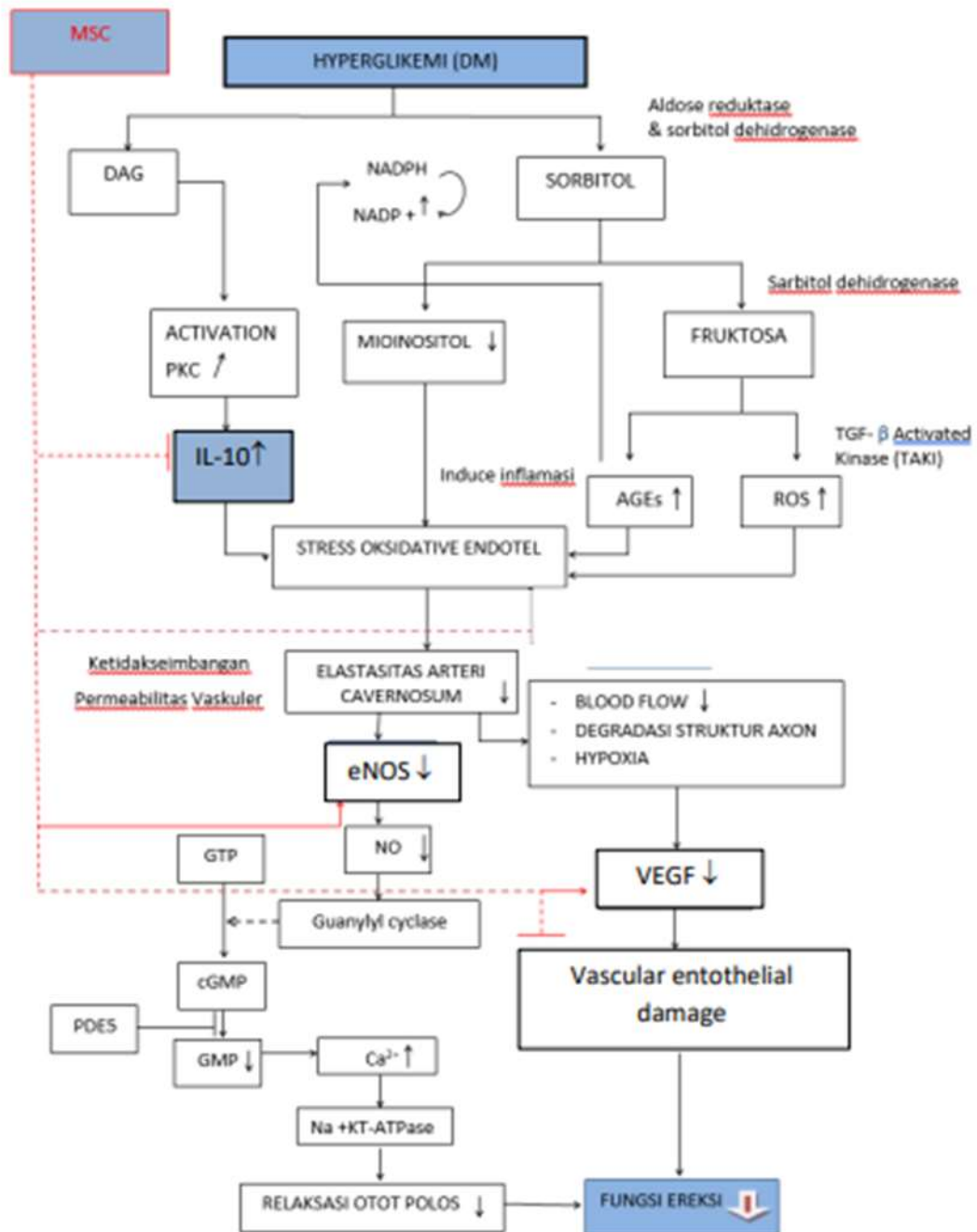
coba yang paling sering digunakan untuk penelitian preklinik DE, dikarenakan anatomi dan fisiologi penis yang mirip dengan manusia, dan juga identik secara genetik (Yamamoto et al., 21 2009; Mehta, Sikka & Rajasekaran, 2008; Gueders et al., 2009; de Vooght et al., 2010).

Liu et al (2013) melakukan penelitian pada tikus Sprague-Dawley model DED usia 10 minggu 230-320gr, dengan induksi streptozotocin (STZ) intraperitoneal 40mg/kg setelah aklimasi 1 minggu. Kadar gula darah acak di cek dua hari kemudian menggunakan accu-check blood glucose meter. Kadar gula darah yang lebih dari 300mg/dl dikatakan diabetes. Delapan minggu setelah injeksi STZ, digunakan apomorphine (APO) 100 µg/kg menggunakan Heaton's method, dan 82,27% tikus positif DED (Liu et al., 2013, 2015b). Model hewan untuk disfungsi ereksi (DE) diabetik memberikan wawasan berharga tentang patofisiologi dan potensi pengobatan untuk kondisi ini. Model diabetes tipe 1 yang diinduksi streptozotocin (STZ) pada hewan pengerat telah memberikan kontribusi yang signifikan terhadap penelitian DE (Gur et al., 2014).

Model tikus baru untuk DE terkait diabetes tipe 2 menunjukkan penurunan fungsi ereksi dan perubahan struktur penis (Albersen et al.,

2011). Pada tikus, baik protokol STZ dosis rendah maupun dosis tinggi tunggal secara efektif menginduksi DE diabetik, yang ditandai dengan gangguan fungsi ereksi, peningkatan stres oksidatif, dan berkurangnya sel endotel dan otot polos di korpus kaverosum (Jin et al., 2009).

Model-model ini menunjukkan berbagai mekanisme yang diusulkan untuk DE diabetik, termasuk hiperglikemia, gangguan sintesis oksida nitrat, dan peningkatan stres oksidatif (Gur et al., 2014). Selain itu, model tikus diabetes tipe 2 menggunakan diet tinggi fruktosa intragastrik menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah puasa, yang menunjukkan potensinya untuk mempelajari komplikasi terkait diabetes (Wulansari & Wulandari, 2018).



Gambar 5. Mekanisme Sel Punca Mesenkimal Terhadap Interleukin-10 Tikus Wistar Model Diabetic Erectile Dysfunction

Preconditional Diabetes Melitus tipe 1 dan DED

1. Pembuatan model DM tipe 1

Tiga puluh dua ekor tikus Wistar jantan digunakan untuk Hal ini dibagi menjadi 4 kelompok penelitian, 24 ekor tikus untuk dibuat model diabetes melitus tipe 1 dan 8 ekor tikus untuk kontrol. Selanjutnya tikus dipelihara dalam kandang masing-masing dengan perlakuan dan pemberian makanan dalam jumlah dan jenis yang sama. Tikus dilakukan penimbangan berat badan untuk mengetahui dosis induksi setelah dilakukan adaptasi, kemudian dilakukan induksi DM tipe 1 dengan menginjeksikan 60mg/KgBB streptozotocin (Sigma, USA) yang dilarutkan dalam 0.1 M asam sitrat pH 4.5 yang diinjeksikan melalui intraperitoneal dosis tunggal Pada hari ke 7 dilakukan monitoring kadar gula darah dengan menggunakan Glucose Stick Easy-Touch, pemeriksaan tersebut dilakukan dengan darah yang berasal dari vena ekor dengan menggunakan spuit sekali pakai.

2. Validasi model DED

Tikus yang telah diinduksi DM dengan kadar gula darah >300 mg/dL dipelihara selama 2 bulan sampai muncul gejala disfungsi ereksi, validasi disfungsi ereksi dengan injeksi Apomorphine (Sigma, St. Louis, MO, USA) 100 µg/kg BB subkutan sekitar area penis, kemudian diamati selama 30 menit, apabila selama waktu pengamatan tidak terdapat respon ereksi, maka tikus dinyatakan disfungsi ereksi, dan tikus yang tidak terjadi gangguan ereksi tidak masuk dalam kategori populasi penelitian atau di eksklusi. Validasi disfungsi ereksi juga dilakukan menjelang tikus diterminasi untuk melihat perubahan sebelum dan sesudah perlakuan.

3. Isolasi MSC dari Umbilical Cord (Stem Cell Isolated)

Proses isolasi dilakukan di dalam biosafety cabinet class 2, menggunakan peralatan yang steril dan dikerjakan dengan teknik sterilitas yang tinggi. Tikus bunting usia 21 hari dianestesi dengan menggunakan anestesi dosis lethal dengan 10 mL cocktail digunakan Ketamine 50 mg/kgBB, Xylazine 10 mg/kgBB dan Acepromazine 2 mg/kgBB yang diisuntikkan secara intramuscular, kemudian dilakukan monitoring tikus dengan pemeriksaan reflek akral, frekuensi nafas dan

jantung, apabila tidak ada reflek, maka tikus benar benar sudah tidak bernyawa. Setelah dipastikan tikus tidak bernyawa kemudian dicukur bagian abdominal, kemudian dilakukan laparotomi dan diambil janin yang ada dalam perut tikus, kemudian janin dimasukkan dalam medium transfer dan selanjutnya dibawa kedalam laboratorium untuk dilakukan isolasi, pemotongan semua proses dilakukan secara steril. Proses selanjutnya kemudian diinkubasi dalam inkubator dengan suhu 37^o C dan 5% CO₂. Pemeliharaan sel dilakukan hingga sel mencapai konfluensi 80%.

4. Pemanenan dan Penghitungan MSC

Proses pemanenan sel dilakukan menggunakan tripsin 1 ml (Gibco BRL, Grand Island, NY, USA) untuk memisahkan medium dengan sel dengan inkubasi selama 3 menit pada suhu 37^o C didalam incubator, kemudian diberi medium inaktivasi. Sel diamati dengan mikroskop inverted untuk memastikan sel sudah terlepas, apabila sudah lepas, tripsin dan PBS diambil menggunakan micropipette, kemudian diganti dengan medium komplit. Sel dipanen apabila mencapai konfluen 80% dipanen Penghitungan sel dilakukan dengan mengambil 10 μ l sel dan dimasukkan ke cryotube menggunakan pipet,

kemudian ditambahkan tripan blue (Gibco BRL, Grand Island, NY, USA) 90µl ke dalam cryotube, selanjutnya ambil 10µL dan masukkan ke bilik hitung (hemocytometer) yg sudah ditutup dengan deck Glass, kemudian diamati dengan menggunakan mikroskop inverted (Carl Zeiss Inc., Göttingen, Germany) pada 4 bilik hitung. Hitung jumlah sel dengan menggunakan rumus berikut:

$$\frac{\sum n}{4} \times 4^2 \times \text{Pengenceran}$$

5. Validasi MSC

a. Immunophenotyping dengan menggunakan Flow Cytometry

Identifikasi immunophenotype MSC tikus dilakukan dengan memeriksa ekspresi CD29, CD31, CD 45 dan CD90 menggunakan metode pemeriksaan flow cytometry. Sel dilepaskan dari flask menggunakan tripsin (Gibco BRL, Grand Island, NY, USA) atau larutan detachment solution yang lain. Selanjutnya, sel dengan konsentrasi 1×10^7 sel /mL dicuci dan diresuspensi menggunakan BD

Pharmingen™ Stain Buffer (cat. No. 554656) atau PBS tripsin 1 ml (Gibco BRL, Grand Island, NY, USA).

b. Uji Diferensiasi MSC MSC dikultur dengan kepadatan $1,5 \times 10^4$ sel /well. Sel ditumbuhkan dalam 24 well plate dengan media standar yang mengandung DMEM (Gibco™ Invitrogen, NY, USA), dilengkapi dengan 10% FBS (Gibco™ Invitrogen, NY, USA) dan 1% penisilin (100 U / mL) / streptomisin (100 µg/mL) (Gibco™ Invitrogen, NY, USA) pada suhu 37 ° C, 5% CO₂ dan kelembapan $\geq 95\%$. Setelah 80% konfluen, media standar disedot dan diganti dengan media diferensiasi osteogenik yang mengandung Media Basal Diferensiasi Osteogenik MesenCult™ (StemCell Technologies, Vancouver, BC, Canada) ditambah dengan 20% Suplemen Diferensiasi Osteogenik MesenCult™ 5X (StemCell Technologies, Vancouver, BC, Canada) dan 1% L-Glutamine (Gibco™ Invitrogen, NY, USA). Setelah terbentuk matriks tulang selama kurang lebih 21 hari, diferensiasi osteogenik divisualisasikan dengan pewarnaan 1 mL larutan Alizarin Red 35 2% (Sigma, St. Louis, MO, USA). Uji differensiasi adipogenik memiliki prosedur yang sama, dan divisualisasikan dengan pewarnaan Oil Red O (Sigma, St. Louis, MO, USA).

6. Perlakuan MSC

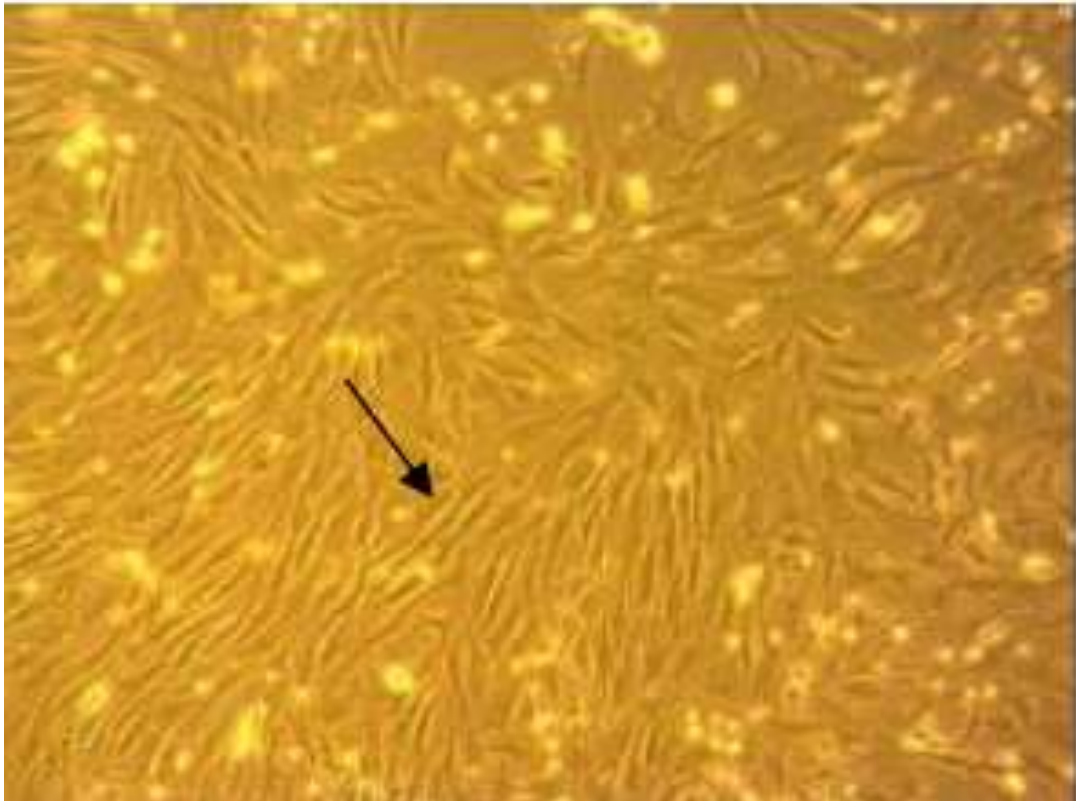
Tikus yang telah divalidasi mengalami disfungsi ereksi kemudian dilakukan randomisasi menjadi 3 kelompok, yaitu: kelompok sham yang menerima injeksi saline di intracavernosa kelompok P1 yang menerima injeksi MSC 1×10^6 sel di intracavernosa kelompok P2 yang menerima injeksi MSC 3×10^6 sel di intracavernosa Intervensi MSC dengan jarum 25G dilakukan pada minggu ke 9 (setelah validasi) dengan volume saline sebanyak 300 μ L, penyuntikan dilakukan secara terbagi kanan dan kiri pada korpus kavernosum agar tersebar keseluruhan jaringan. semua tikus mendapat anestesi dosis rendah sebelum mendapatkan suntikan intracavernosa. Kemudian tikus dipelihara hingga minggu ke 12.

7. Pemeriksaan ELISA

Setelah tikus model DED diberi perlakuan SPM, tikus dibius dengan menggunakan campuran anastesia ketamine (80-100 mg/kg) dan xylazine (5-10 mg/kg) yang diberikan secara intramuskular, darah tikus dikoleksi melalui vena orbita sebanyak 1,5 mL dan diencerkan sampai 5cc untuk dianalisis interleukin 10.

MORFOLOGI MSC

Proses isolasi MSC menggunakan teknik kultur eksplan dari tali pusat tikus bunting dengan Tingkat sterilisasi tinggi dalam biosafety cabinet class 2. Selanjutnya, eksplan diinkubasi di dalam inkubator pada suhu 37°C dan 5% CO₂, hingga sel mencapai konfluensi 80%. Populasi yang digunakan adalah MSC panen ke-4 dengan karakteristik morfologi berupa spindle-like cell yang melekat pada dasar flask seperti gambar dibawah ini:



Gambar 6. isolasi MSC

Didapatkan gambaran sel berbentuk spindle-like (ditunjuk oleh anak panah) pada perbesaran 200X.

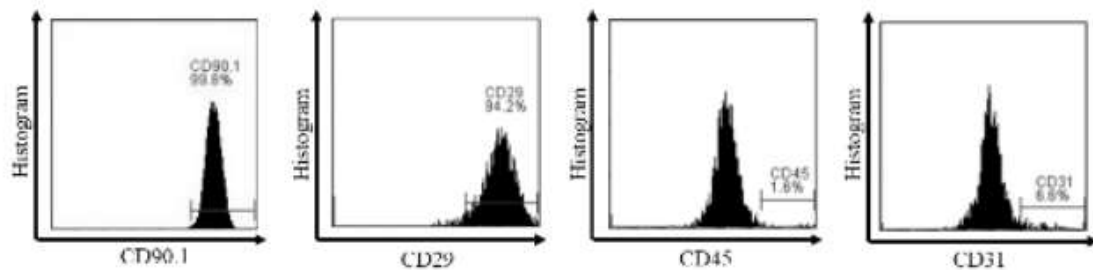
1. Validasi MSC

Imunophenotyping MSC dengan Menggunakan Flow Cytometry

Hasil isolasi sel MSC divalidasi dengan imunopenotyping menggunakan flow cytometry untuk menunjukkan MSC mampu mengekspresikan surface marker penanda MSC. MSC memiliki ekspresi positif CD90 (99,8%), CD29 (94.2%), dan negatif pada ekspresi CD45 (1.8%) dan CD31 (6.6%) (Gambar 4.2). Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa salah satu penanda MSC adalah memiliki kemampuan mengekspresikan surface marker CD90 dan CD29 (Halim et al., 2010).

Sel punca mesenkimal (MSC) merupakan progenitor multipotensi dengan potensi terapeutik karena sifat imunomodulatorinya dan kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi beberapa garis keturunan (Nery et al., 2013). Imunofenotipe menggunakan flow cytometry sangat penting untuk mengkarakterisasi MSC dari berbagai sumber, termasuk sumsum tulang, darah tali pusat, dan jaringan gigi (Amati et al., 2018; Paebst et al., 2014; Gupta et al., 2023). Pola fenotipe minimal untuk MSC memerlukan ekspresi positif CD73, CD90, dan CD105, sementara negatif untuk CD34, CD45, dan HLA-DR (Nery et al., 2013). Namun, pola ekspresi dapat bervariasi

antara sumber dan donor, dengan CD90 dan CD105 menunjukkan heterogenitas paling besar (Paebst et al., 2014). CD143 telah diidentifikasi sebagai penanda yang diekspresikan secara eksklusif pada MSC yang berasal dari sumber jaringan dewasa (Amati et al., 2018). Penyortiran sel tunggal MSC imunofenotipe dapat menghasilkan populasi yang murni dan homogen untuk aplikasi terapeutik, mengatasi masalah tentang ambiguitas seluler dan heterogenitas fungsional (Gupta et al., 2023).



Gambar 7. Analisis flow cytometry terhadap Ekspresi CD90, CD29, CD45 dan CD31

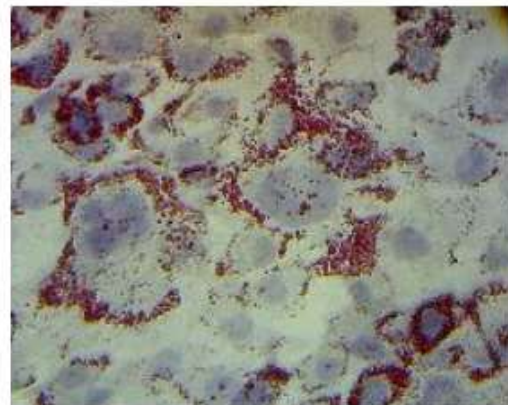
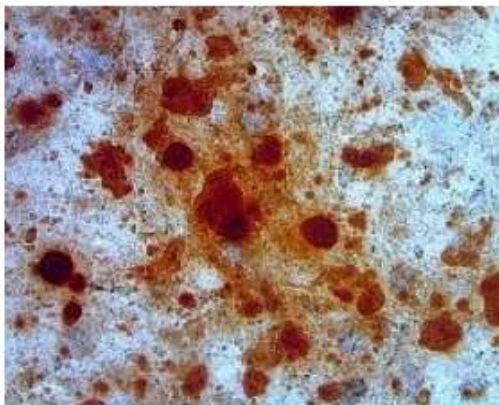
2. Uji Diferensiasi MSC

Kemampuan osteogenik dan adipogenik MSC juga merupakan salah satu metode validasi MSC. MSC mampu berdiferensiasi menjadi osteogenik yang diindikasikan oleh endapan kalsium berupa pewarnaan merah dengan menggunakan pewarnaan Alizarin red. MSC juga mampu berdiferensiasi menjadi adipogenik yang diindikasikan akumulasi lemak yang berwarna coklat. Sel punca/stroma mesenkimal (MSC) memiliki potensi diferensiasi multigaris keturunan, termasuk kemampuan osteogenik, adipogenik,

dan kondrogenik, yang berfungsi sebagai metode validasi untuk identitas MSC (Robert et al., 2020).

Berbagai teknik telah dikembangkan untuk menilai diferensiasi MSC. RT-qPCR waktu nyata dapat digunakan untuk mengukur perubahan ekspresi gen selama diferensiasi, dengan ACAN, FABP4, dan Col11a1 berfungsi sebagai indikator untuk diferensiasi kondrogenik, adipogenik, dan osteogenik, masing-masing (Daprá et al., 2022). Flow cytometry memungkinkan analisis diferensiasi sel tunggal, sementara uji mikroplat menggunakan rasio merah Nil/DAPI memberikan metode kuantitatif dengan hasil tinggi (Aldridge et al., 2013).

Adaptasi metabolik terjadi selama diferensiasi, dengan kondisi osteogenik menunjukkan peningkatan kapasitas glikolisis, sementara diferensiasi adipogenik mengurangi kapasitas glikolisis dan meningkatkan kapasitas enzim mitokondria (Meyer et al., 2018). Metode-metode ini secara kolektif menyediakan alat yang berharga untuk memvalidasi identitas MSC dan menilai potensinya.



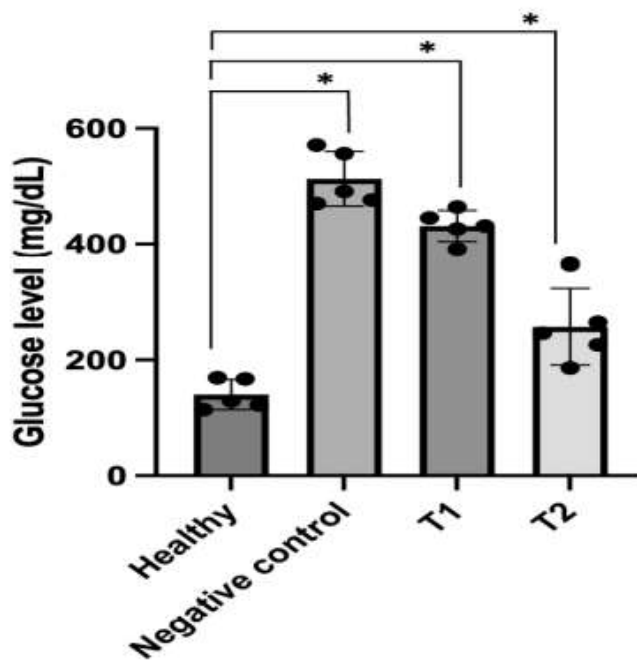
Gambar 8. Uji Differensiasi MSC dengan Medium Kultur Osteogenik dan Adipogenik.

3. Karakteristik Subjek Penelitian dan hewan coba DED

Subjek penelitian yang digunakan adalah tikus jantan galur wistar yang homogen secara kadar gula darah. Rata-rata Kadar gula darah (KGD) sebesar $126 \pm 21,7$ mg/dL. Uji normalitas data menggunakan Shapiro-wilk untuk memastikan data homogen menunjukkan data KGD ($P > 0,05$) hasil tersebut menunjukkan KGD subjek homogen sebelum di induksi menjadi model DM tipe 1 dengan diabetik disfungsi ereksi (DED). Hasil KGD setelah pembuatan model diabetik pun menunjukkan kadar KGD di atas 300 mg/dL, sehingga semua subjek dapat masuk ke dalam kriteria inklusi.

4. Perbedaan Kadar Gula Darah Kelompok Perlakuan MSC Intrakavernosum Dibandingkan Kelompok Kontrol pada Tikus Model DED

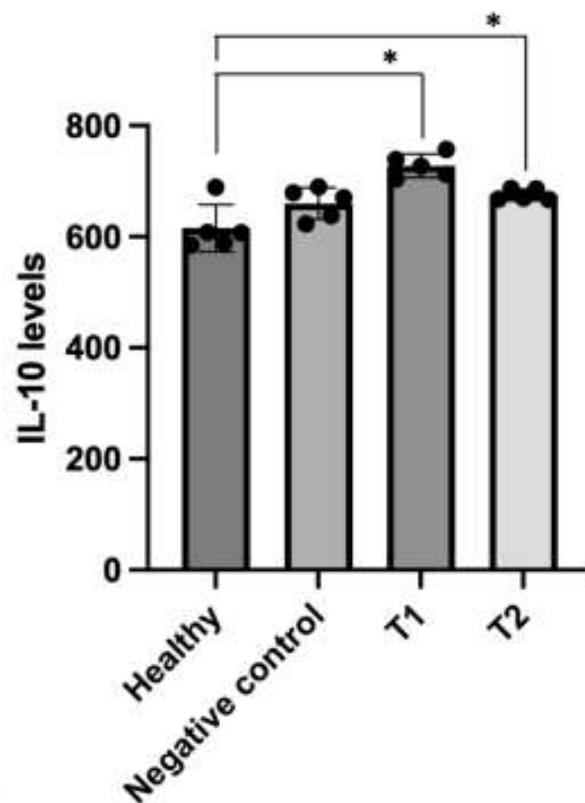
Kadar gula darah dianalisis setelah empat minggu pasca pemberian MSC. Telah disajikan hasil pemeriksaan KGD keempat kelompok studi. Hasil pemeriksaan kadar KGD menunjukkan bahwa kadar KGD pada kelompok perlakuan terutama kelompok T1 lebih rendah secara signifikan hingga $431,40 \pm 27$ mg/dL, dan ternyata T2 dapat lebih menurunkan secara signifikan sampai 12 kali lipat dari kemampuan T1.



Gambar 9. Grafik Kadar Gula Darah Tikus (Mg/dL) Pasca Pemberian MSC Dibandingkan dengan Kontrol.

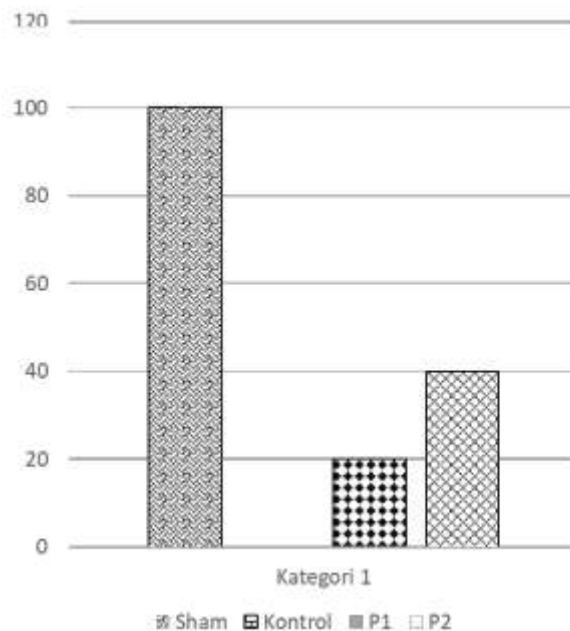
Data deskriptif KGD masing-masing kelompok diuji normalitasnya menggunakan Saphiro Wilk dan uji homogenitas dengan uji Levene. Hasil uji normalitas dan homogenitas didapatkan nilai signifikansi semua kelompok ($p > 0,05$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa data berdistribusi normal sehingga dapat dilakukan uji parametrik One-way ANOVA, dan dilanjutkan uji Post-hoc Bonferroni. Dengan menggunakan uji Anova terdapat perbedaan yang signifikan ekspresi KGD antara keempat kelompok studi ($p < 0,05$). Interleukin-10 memiliki efek pleiotropik pada imunoregulasi dan peradangan, tetapi juga memediasi respons autoimun dan mencegah kematian sel beta dengan menghambat aktivitas caspase-3.

Interleukin-10 mempunyai peran dalam mempertahankan fungsi fisiologis sel, dan pemeriksaan ekspresi IL-10 dilakukan menggunakan metode ELISA (Milani, Basirnejad & Bolhassani., 2019; Dubinska et al 2019; Ayelign et al., 2021). Pada gambar di bawah disajikan hasil pemeriksaan kadar NO pada keempat kelompok studi. Pada model tikus DED, intervensi dengan MSC T1 dan T2 menyebabkan peningkatan kadar IL-10 secara signifikan hingga masing-masing menjadi $727,93 \pm 19,09$ dan $675,54 \pm 9,27$, namun peningkatan tidak tergantung pada dosis.



Gambar 10. Grafik Kadar IL-10 pada Berbagai Kelompok Studi

Hasil kadar IL-10 pada darah menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan lebih tinggi secara signifikan ($p < 0.05$) dibandingkan kontrol. Data deskriptif IL-10 masing-masing kelompok diuji normalitasnya menggunakan Saphiro Wilk dan uji homogenitas dengan uji Levene. Hasil uji normalitas dan homogenitas didapatkan nilai signifikasi semua kelompok ($p > 0,05$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa data berdistribusi normal sehingga dapat dilakukan uji parametrik One-way ANOVA, dan dilanjutkan uji Post-hoc Bonferroni. Dengan menggunakan uji Anova terdapat perbedaan yang signifikan IL-10 antara keempat kelompok studi ($p < 0,001$). Setelah dilakukan Post Hoc dengan uji Bonferroni tampak perbedaan rerata IL-10 antara kelompok sham dan kontrol serta kontrol dan P2 ($p < 0,05$).



Gambar 11. Grafik Jumlah sampel yang Ereksi Pasca Pemberian MSC pada Tikus Model DED.

Pada gambar di atas didapatkan peningkatan respon ereksi pasca perlakuan MSC yang paling optimal adalah pada kelompok P2 yaitu pada 40% sampel. Pada Hal ini didapatkan hasil sesuai dengan hipotesis dengan $p < 0,05$ (H_0 diterima).

GAMBARAN DED

Pasien dengan DED memiliki prevalensi yang lebih tinggi dan kurang responsif terhadap obat oral sehingga mengganggu kualitas hidup pasien diabetes. Glukosa darah yang tinggi pada pasien diabetes melitus menyebabkan tubuh dalam keadaan stres oksidatif yang tinggi sehingga menyebabkan kerusakan saraf corpus kaverosum dan sel endotel. Proses ini juga menyebabkan peningkatan IL-10 dan inaktivasi nNOS dan eNOS sehingga menurunkan produksi NO. Pada DED kadar glutathion sebagai salah satu bentuk ROS meningkat pada korpus kaverosum, sehingga hal ini diduga menyebabkan peningkatan IL-10 (Savas et al., 2010; Sun et al., 2012; Li et al., 2012; Liu et al., 2015a, 2015b; Wang et al., 2015).

Hal ini menggunakan hewan coba berupa tikus Wistar jantan untuk mendapatkan gambaran DED (Goswami et al., 2013). Sebanyak 32 ekor tikus Wistar jantan dibagi menjadi empat kelompok penelitian, dimana 24 ekor tikus dibuat menjadi model DM tipe 1 dengan injeksi STZ dosis tunggal 60mg/KgBB (Sigma, USA) melalui intraperitoneal, dan delapan ekor tikus menjadi grup kontrol sehat atau sham. Monitoring kadar gula darah dilakukan pada hari ke-7 pasca induksi STZ (Wang et al., 2015; Li et al., 2018). Hasil penelitian didapatkan KGD >300 mg/dL pada semua tikus kelompok perlakuan, yaitu $511,5 \pm 76,2$ gram. Hasil ini

sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa injeksi STZ menyebabkan penurunan berat badan yang signifikan pada 4 minggu pertama dan disertai dengan peningkatan kadar gula darah (Wang et al., 2015). Validasi disfungsi ereksi pada tikus Wistar model DM tipe 1 menggunakan injeksi Apomorphine, 100 µg/kg BB subkutan di sekitar area penis (Liu et al., 2013). Pemberian Apomorfina meningkatkan produksi NO sehingga merangsang terjadinya ereksi tanpa rangsangan betina. (Heaton, Varrin & Morales, 1991; Montorsi, 2002). Pada Hal ini 16 ekor tikus DM berhasil menjadi model DED sedangkan dua ekor tikus tidak berhasil (drop out). Sekalipun demikian besaran sample dalam Hal ini masih terpenuhi menurut WHO (Lwanga & Lemeshow, 1991) (Tomic et al., 2010; Wada & Yagihashi, 2005; Yamamoto et al., 2009; Liu et al., 2013; Ma et al., 2014; Das et al., 2014; Lin et al., 2012; Zhou et al., 2016).

Mesenchymal Stem Cell

Hal ini menggunakan umbilical cord sebagai sumber MSC dikarenakan kemampuannya yang lebih baik dalam meregulasi dan memperbaiki jaringan rusak dibandingkan sumber lain seperti adipose (Wang et al., 2017; Lu et al., 2016; Chen et al., 2017) dan bone marrow (Jeon et al., 2018; Sun et al., 2017; Ryu et al., 2014, 2016). Uji validasi dilakukan pada MSC menggunakan metode flow cytometry (Gambar 4.2.). Hasil uji validasi menunjukkan MSC mengekspresikan penanda positif CD90 dan CD29 serta tidak mengekspresikan CD31 dan CD45. Hasil uji diferensiasi menunjukkan bahwa MSC mampu berdiferensiasi menjadi jaringan osteosit dan adiposit (Gambar 4.3.). Hal ini menunjukkan bahwa MSC dalam Hal ini telah memenuhi standart

penelitian. Hal ini menggunakan MSC dosis 1×10^6 dan 3×10^6 yang diinjeksikan secara 47 intrakavernosa, sesuai dengan penelitian terdahulu (Ryu et al., 2014; Wang et al., 2017; Ryu et al., 2016).

Penelitian sebelumnya berhipotesis bahwa tingkat IL-10 yang tinggi mencegah sindrom metabolik diabetes tipe 2 dengan menghambat sitokin proinflamasi seperti TNF dan IL-16, meningkatkan aktivitas tirosin kinase dari reseptor insulin dan mengurangi lipolisis. Ekspresi interleukin-10 meningkat secara signifikan selama fase pemulihan (Ayelign et al., 2021). Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa MSC mengarah pada peningkatan IL-10 pada model DED sehingga menandakan adanya regulasi stress oksidatif. Interleukin 10 telah terbukti memiliki efek perlindungan terhadap disfungsi endotel, stress oksidatif dan peradangan yang berkontribusi pada terjadinya DE. Komponen ini dapat menghambat perkembangan fibrosis dengan berikatan secara kompetitif dengan reseptor TGF yang mengakibatkan penurunan ekspresi TGF, sehingga menginduksi aktivitas serin/treonin kinase yang mengarah pada induksi protein SMAD2 yang berperan pada aktivitas insulin (Utami et al., 2023). Dengan mengurangi produksi ROS dan meningkatkan mekanisme pertahanan antioksidan, MSC dapat membantu mengembalikan keseimbangan dan mengurangi kerusakan akibat stres oksidatif pada jaringan penis.

Proses induksi IL-10 oleh MSC pada DED mengarah pada aktivitas antioksidatif, sehingga terjadi pemulihan fungsi pembuluh darah penis dan peningkatan fungsi ereksi pada pasien diabetes. Hasil ini mendukung eksplorasi terapi MSC sebagai pendekatan yang menjanjikan untuk pengobatan DED, namun penelitian lanjutan

diperlukan untuk menjelaskan mekanisme yang tepat dimana MSC memodulasi IL-10 dan meregulasi antioksidatif pada DED. Diperlukan juga studi klinis untuk mengevaluasi keamanan dan kemanjuran terapi MSC pada manusia (Mukti et al., 2022). Hasil penelitian oleh Siregar et al., (2019) pada tikus model priapism dan penelitian model keloid yang dilakukan oleh Arno et al., (2014) dan Spiekman et al., (2014) menyatakan bahwa MSC berhasil mencegah pertumbuhan jaringan fibrotik dengan penurunan jumlah kolagen (Arno et al., 2014; Spiekman et al., 2014; Siregar et al., 2020) dan juga mengembalikan fungsi organ pada jantung, hati dan paru (Li et al., 2016a; Lam et al., 2013; Li et al., 2016b; Spiekman et al., 2014).

Hal ini didukung oleh Valdes et al., (2017) yang menyatakan bahwa adipose derived stem cell dapat menurunkan fibrosis pada kelainan gagal ginjal dengan adanya perbaikan ureum kreatinin dan kolagen. Penelitian oleh Castiglione et al., (2013) juga menggunakan adipose derived MSC pada tikus model Peyronie dengan hasil yang sama yaitu pencegahan fibrosis dan didapatkan perbaikan pada fungsi ereksi. Pada Hal ini didapatkan peningkatan stres oksidatif yang ditandai oleh peningkatan IL-10 (Storch et al., 2007; Kawasaki et al., 2008). (Castiglione et al., 2013; Rivera-Valdés et al., 2017). 49 Dari hasil penelitian di dapatkan perbaikan klinis (munculnya ereksi) pada 25% dari jumlah sampel pada kelompok P1 dan 50% dari jumlah sampel pada kelompok P2 (Tabel 4.11.) pasca perlakuan stem cell dibandingkan dengan kontrol. Hal ini menunjukkan pada dosis 3×10^6 terdapat hasil yang lebih optimal dibandingkan dosis 1×10^6 .

Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Bochinski et al.,(2004) yang mendapatkan perbaikan fungsi ereksi secara signifikan pasca perlakuan embryonic stem cell secara perdana pada kerusakan ganglion saraf kavernosum (Bochinski et al., 2004). Pada sampel yang belum ada perbaikan fungsi ereksi satu bulan pasca perlakuan stem cell, tetap terdapat perbaikan pada jaringan. Hal ini dapat dikarenakan butuh waktu untuk pemulihan fungsional secara sempurna walaupun secara seluler telah terdapat perbaikan. Dugaan tersebut didukung oleh penelitian oleh Bahk et al., (2010) di Korea yang mengadakan clinical trial menggunakan stem cell pada pasien DED, dengan hasil didapatkan perbaikan morning erection pada 3 dari 7 orang sampel setelah 1 bulan perlakuan, dan semua sampel mengalami perbaikan fungsi ereksi 3 bulan pasca perlakuan (Haahr et al., 2016; Yiou et al., 2016). Selaras dengan hasil Hal ini yaitu peningkatan IL-10 yang menggambarkan terjadinya regulasi stres oksidatif.

PENUTUP

Sel punca mesenkimal (MSC) menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam pengobatan diabetes dan penyembuhan luka. MSC yang dikondisikan sebelumnya dengan hipoksia secara signifikan meningkatkan ekspresi IL-10 pasca pengobatan dibandingkan dengan MSC yang dikondisikan sebelumnya dengan normoksia dalam model luka eksisional. Dalam kondisi diabetes, kadar glukosa darah yang tinggi dapat mengganggu spermatogenesis pada tikus Wistar Jantan. MSC telah menunjukkan potensi dalam menurunkan kadar gula darah, interleukin 10 dan fungsi ereksi. Terdapat perbedaan kadar gula darah, interleukin 10 dan fungsi ereksi kelompok perlakuan MSC dibandingkan kelompok kontrol pada tikus Wistar model DED. Pemeriksaan secara serial untuk melihat proses kerja tiap variabel dan mencari perkembangan berbasis molekuler dilanjutkan pada clinical trial untuk mendapatkan manfaat klinis terhadap efikasi dan keamanan terapi MSC pada manusia.

DAFTAR PUSTAKA

- Aiello, L.P. & Wong, J.-S. (2000) Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. *Kidney International*. [Online] 58 (77), S113–S119. Available from: doi:10.1046/j.1523-1755.2000.07718.x.
- Albersen, M., Berkers, J., Dekoninck, P., Deprest, J., et al. (2013) Expression of a Distinct Set of Chemokine Receptors in Adipose Tissue-Derived Stem Cells is Responsible for In Vitro Migration Toward Chemokines Appearing in the Major Pelvic Ganglion Following Cavernous Nerve Injury. *Sexual Medicine*. [Online] 1 (1), 3–15. Available from: doi:10.1002/sm2.1.
- Albersen, M., Fandel, T.M., Lin, G., Wang, G., et al. (2010a) Injections of Adipose Tissue-Derived Stem Cells and Stem Cell Lysate Improve Recovery of Erectile Function in a Rat Model of Cavernous Nerve Injury. *The Journal of Sexual Medicine*. [Online] 7 (10), 3331–3340. Available from: doi:10.1111/j.1743-6109.2010.01875.x.
- Albersen, M., Fandel, T.M., Zhang, H., Banie, L., et al. (2011a) Pentoxifylline promotes recovery of erectile function in a rat model of postprostatectomy erectile dysfunction. *European Urology*. [Online] 59 (2), 286–296. Available from: doi:10.1016/j.eururo.2010.10.034.
- Albersen, M., Lin, G., Fandel, T.M., Zhang, H., et al. (2011b) Functional, metabolic, and morphologic characteristics of a novel rat model of type 2 diabetes-associated erectile dysfunction. *Urology*. [Online] 78 (2), 476.e1– 476.e8. Available from: doi:10.1016/j.urology.2011.03.024.
- Albersen, M. & Lue, T.F. (2011) Sexual dysfunction: MCID provides new perspective on erectile function research. *Nature Reviews Urology*. [Online] 8 (11), 591–592. Available from: doi:10.1038/nrrol.2011.154.
- Albersen, M., Mwamukonda, K.B., Shindel, A.W. & Lue, T.F. (2011c) Evaluation and treatment of erectile dysfunction. *The Medical clinics of North America*. [Online] 95 (1), 201–212. Available from: doi:10.1016/j.mcna.2010.08.016 [Accessed: 19 August 2016].
- Albersen, M., Orabi, H. & Lue, T.F. (2012) Evaluation and treatment of

- erectile dysfunction in the aging Male: A mini-review. *Gerontology*. [Online] 58 (1), 3–14. Available from: doi:10.1159/000329598.
- Albersen, M., Shindel, A. & Lue, T. (2009) Sexual dysfunction in the older man. *Reviews in Clinical Gerontology*. [Online] 19 (04), 237–248. Available from: doi:10.1017/S0959259809990384 [Accessed: 19 August 2016].
- Albersen, M., Shindel, A.W., Mwamukonda, K.B. & Lue, T.F. (2010b) The future is today: emerging drugs for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. [Online] 15 (3), 467–480. Available from: doi:10.1517/14728214.2010.480973.
- Albersen, M., Weyne, E. & Bivalacqua, T.J. (2013) Stem cell therapy for erectile dysfunction: Progress and future directions. *Sexual Medicine Reviews*. [Online] 1 (1), 50–64. Available from: doi:10.1002/smrj.5.
- Allen, M.S. (2019) Physical activity as an adjunct treatment for erectile dysfunction. *Nature Reviews Urology*. [Online] 16 (9), 553–562. Available from: doi:10.1038/s41585-019-0210-6.
- Arno, A.I., Amini-Nik, S., Blit, P.H., Al-Shehab, M., et al. (2014) Effect of Human Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cell Paracrine Signaling on Keloid Fibroblasts. *STEM CELLS Translational Medicine*. [Online] 3 (3), 299–307. Available from: doi:10.5966/sctm.2013-0120.
- Auffenberg, G.B., Helfand, B.T. & Mcvary, K.T. (2011) *Contemporary Treatment of Erectile Dysfunction*. [Online]. Available from: doi:10.1007/978-1-60327-536-1.
- Aytaç, I.A., McKinlay, J.B. & Krane, R.J. (1999) The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU International*. [Online] 84 (1), 50–56. Available from: doi:10.1046/j.1464-410x.1999.00142.x.
- Bae, J.H., Shrestha, K.R., Park, Y.H., Kim, I.G., et al. (2014) Comparison between subcutaneous injection of basic fibroblast growth factor-hydrogel and intracavernous injection of adipose-derived stem cells in a rat model of cavernous nerve injury. *Urology*. [Online] 84 (5), 1248.e1-1248.e7. Available from: doi:10.1016/j.urology.2014.07.028.

- Bahk, J.Y., Jung, J.H., Han, H., Min, S.K., et al. (2010) Treatment of diabetic impotence with umbilical cord blood stem cell intracavernosal transplant: Preliminary report of 7 cases. *Experimental and Clinical Transplantation*. 8 (2).
- Beltrami, A.P., Barlucchi, L., Torella, D., Baker, M., et al. (2003) Adult Cardiac Stem Cells Are Multipotent and Support Myocardial Regeneration we have documented the existence of cycling ventricular myocytes in the normal and pathologic adult mammal. *Cell*. 114, 763–776.
- Birowo, P., Deswanto, I.A. & Rasyid, N. (2019) Epidemiology of erectile dysfunction: A cross-sectional web-based survey conducted in an Indonesian national referral hospital. *F1000Research*. [Online] 8, 817. Available from: doi:10.12688/f1000research.18930.1.
- Le Blanc, K. & Mougiakakos, D. (2012) Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system. *Nature Reviews Immunology*. [Online] 12 (5), 383–396. Available from: doi:10.1038/nri3209.
- Bochinski, D., Lin, G.T., Nunes, L., Carrion, R., et al. (2004) The effect of neural embryonic stem cell therapy in a rat model of cavernosal nerve injury. *BJU International*. [Online] 94 (6), 904–909. Available from: doi:10.1111/j.1464-410X.2003.05057.x.
- Burnett, A.L. (2006) The Role of Nitric Oxide in Erectile Dysfunction: Implications for Medical Therapy. *The journal of clinical hypertension*. 8 (12), 53–62.
- Burnett, A.L., Conference, N.C., Padma-Nathan, H., Montague, D.K., et al. (2006) Erectile Dysfunction. *The Journal of Urology*. [Online] 175 (3), S25–S31. Available from: doi:10.1016/S0022-5347(05)00309-5 [Accessed: 19 August 2016].
- Castiglione, F., Hedlund, P., Der, F. Van, Bivalacqua, T.J., et al. (2013) Intratunical Injection of Human Adipose Tissue-derived Stem Cells Prevents Fibrosis and Is Associated with Improved Erectile Function in a Rat Model of Peyronie's Disease. *Eur Urol*. [Online] 63 (3), 551–560. Available from: doi:10.1016/j.eururo.2012.09.034.Intratunical.
- Cellek, S., Cameron, N.E., Cotter, M.A. & Muneer, A. (2013) Pathophysiology of diabetic erectile dysfunction: Potential contribution of vasa nervorum and advanced glycation

- endproducts. *International Journal of Impotence Research*. [Online] 25 (1), 1–6. Available from: doi:10.1038/ijir.2012.30.
- Chang, X., Peng, L., Yi, S., Peng, Y., et al. (2007) Association of high expression in rat gastric mucosal heat shock protein 70 induced by moxibustion pretreatment with protection against stress injury. *World Journal of Gastroenterology*. 13 (32), 4355–4359.
- Chen, F., Zhang, H., Wang, Z., Ding, W., et al. (2017) Adipose-Derived Stem Cell- Derived Exosomes Ameliorate Erectile Dysfunction in a Rat Model of Type 2 Diabetes. *Journal of Sexual Medicine*. [Online] 14 (9), 1084–1094. Available from: doi:10.1016/j.jsxm.2017.07.005.
- Chen, L., Shi, G. rui, Huang, D. dan, Li, Y., et al. (2019) Male sexual dysfunction: A review of literature on its pathological mechanisms, potential risk factors, and herbal drug intervention. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. [Online] 112 (August 2018), 108585. Available from: doi:10.1016/j.biopha.2019.01.046.
- Chung, H., Jung, S.H., Ryu, J.K., Kim, B., et al. (2012) Isolation and characterization of smooth muscle cells from rat corpus cavernosum tissue for the study of erectile dysfunction. *Korean Journal of Urology*. [Online] 53 (8), 556–563. Available from: doi:10.4111/kju.2012.53.8.556.
- Clement, P. & Giuliano, F. (2015) Anatomy and physiology of genital organs – men. *Handbook of Clinical Neurology*. [Online] 130, 19–37. Available from: doi:10.1016/B978-0-444-63247-0.00003-1.
- Das, N.D., Song, K.-M., Yin, G.N., Batbold, D., et al. (2014) Xenogenic Transplantation of Human Breast Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Enhances Recovery of Erectile Function in Diabetic Mice¹. *Biology of Reproduction*. [Online] 90 (3), 1–10. Available from: doi:10.1095/biolreprod.113.115113.
- Davies, K.P. (2015) *Development and therapeutic applications of nitric oxide- releasing materials*. [Online]. Available from: doi:10.4155/fso.15.50.
- Dean, R.C. & Lue, T.F. (2005) Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *The Urologic clinics of North America*. [Online] 32 (4), 379–395, v. Available from: doi:10.1016/j.ucl.2005.08.007 [Accessed: 19

August 2016].

- Deng, W., Bivalacqua, T.J., Hellstrom, W.J.G. & Kadowitz, P.J. (2005) Gene and stem cell therapy for erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research*. [Online] 17 (SUPPL. S1), S57–S63. Available from: doi:10.1038/sj.ijir.3901430.
- Derogatis, L.R. & Burnett, A.L. (2008) The epidemiology of sexual dysfunctions. *The journal of sexual medicine*. [Online] 5 (2), 289–300. Available from: doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00668.x [Accessed: 19 August 2016].
- Dhindsa, S., Prabhakar, S., Sethi, M., Bandyopadhyay, A., et al. (2004) Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. [Online] 89 (11), 5462–5468. Available from: doi:10.1210/jc.2004-0804.
- Dhingra, R., Pencina, M.J., Schrader, P., Wang, T.J., et al. (2009) Relations of matrix remodeling biomarkers to blood pressure progression and incidence Of Hypertension in the community. *Circulation*. [Online] 119 (8), 1101–1107. Available from: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821769.
- Dubińska-Magiera, M., Jabłońska, J., Saczko, J., Kulbacka, J., et al. (2014) Contribution of small heat shock proteins to muscle development and function. *FEBS Letters*. [Online] 588 (4), 517–530. Available from: doi:10.1016/j.febslet.2014.01.005.
- Đuračková, Z. (2010) Some Current Insights into Oxidative Stress. *Physiol. Res*. [Online] 59, 459–469. Available from: www.biomed.cas.cz/physiolres.
- Eardley, I. (2005) Pathophysiology of erectile dysfunction. *Journal of Sexual Medicine*. [Online] 2 (1), 26–39. Available from: doi:10.1111/j.1743-6109.2005.20103.x.
- Esposito, K., Giugliano, F., Martedì, E., Marfella, R., et al. (2005) High Proportions of Erectile Dysfunction. *Diabetes care*. 28 (5), 5–7.
- Fan, G.C. (2012) *Role of heat shock proteins in stem cell behavior*. 1st edition. [Online]. Elsevier Inc. Available from: doi:10.1016/B978-0-12-398459-3.00014-9.
- Fandel, T.M., Albersen, M., Lin, G., Qiu, X., et al. (2012) Recruitment of intracavernously injected adipose-derived stem cells to the major

- pelvic ganglion improves erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *European Urology*. [Online] 61 (1), 201–210. Available from: doi:10.1016/j.eururo.2011.07.061.
- Filipović, D., Gavrilović, L., Dronjak, S. & Radojčić, M.B. (2005) Brain glucocorticoid receptor and heat shock protein 70 levels in rats exposed to acute, chronic or combined stress. *Neuropsychobiology*. [Online] 51 (2), 107–114. Available from: doi:10.1159/000084168.
- Fiori, A., Terlizzi, V., Kremer, H., Gebauer, J., et al. (2018) Mesenchymal stromal/stem cells as potential therapy in diabetic retinopathy. *Immunobiology*. [Online] 1–15. Available from: doi:10.1016/j.imbio.2018.01.001.
- Frisca, F., Sardjono, C.T. & Sandra, F. (2009) ANGIOGENESIS : Patofisiologi dan Aplikasi Klinis. . 8 (2), 174–189.
- Garcia, M.M., Fandel, T.M., Lin, G., Shindel, A.W., et al. (2010) Treatment of erectile dysfunction in the obese Type 2 diabetic ZDF rat with adipose tissue-derived stem cells. *Journal of Sexual Medicine*. [Online] 7 (1 PART 1), 89–98. Available from: doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01541.x.
- Ghanayem, N.M., El-shafie, M.K., Badr, E.A.F., Abou, E.S., et al. (2014) Study of the heat shock protein 70-1 gene polymorphism and the risk of nephropathy in type II diabetic patients. *Menoufia Medical Journal*. [Online] 1, 582–588. Available from: doi:10.4103/1110-2098.145519.
- El Golli-Bennour, E. & Bacha, H. (2011) Hsp70 expression as biomarkers of oxidative stress: Mycotoxins' exploration. *Toxicology*. [Online] 287 (1–3), 1–7. Available from: doi:10.1016/j.tox.2011.06.002.
- Goswami, S.K., Inamdar, M.N., Pandre, M.K., Jamwal, R., et al. (2013) Erectogenic and aphrodisiac effects of *butea frondosa* koenig ex roxb. in Rats: Involvement of enzyme inhibition. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. [Online] 2013. Available from: doi:10.1155/2013/874894.
- Govinden, R. & Bhoola, K.D. (2003) Genealogy, expression, and cellular function of transforming growth factor- β . *Pharmacology and Therapeutics*. [Online] 98 (2), 257–265. Available from: doi:10.1016/S0163-7258(03)00035-4.

- Gueders, M.M., Paulissen, G., Crahay, C., Quesada-Calvo, F., et al. (2009) Mouse models of asthma: A comparison between C57BL/6 and BALB/c strains regarding bronchial responsiveness, inflammation, and cytokine production. *Inflammation Research*. [Online] 58 (12), 845–854. Available from: doi:10.1007/s00011-009-0054-2.
- Haahr, M.K., Jensen, C.H., Toyserkani, N.M., Andersen, D.C., et al. (2016) Safety and Potential Effect of a Single Intracavernous Injection of Autologous Adipose-Derived Regenerative Cells in Patients with Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy: An Open-Label Phase I Clinical Trial. *EBioMedicine*. [Online] 5, 204–210. Available from: doi:10.1016/j.ebiom.2016.01.024.
- Hafez, B. & Hafez, E.S.E. (2004) Stress/aging: Endocrine profiles/reproductive dysfunction in men. *Systems Biology in Reproductive Medicine*. [Online] 50 (4), 207–238. Available from: doi:10.1080/01485010490448534.
- Halim, D., Murti, H., Sandra, F., Boediono, A., et al. (2010) *halim 2010 buku-Stem- Cell-Dasar-Teori.pdf*. Rina Astikawati (ed.). Jakarta, Erlangga.
- Heaton, J.P.W., Varrin, S.J. & Morales, A. (1991) The characterization of a bio- assay of erectile function in a rat model. *Journal of Urology*. [Online] 145 (5), 1099–1102. Available from: doi:10.1016/S0022-5347(17)38543-9.
- Hjort, O. & Holterhus, P.M. (2000) The molecular basis of male sexual differentiation. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. [Online] 142 (2), 101–110. Available from: doi:10.1530/eje.0.1420101.
- Huang, Y., Sun, X., Liu, G., Yao, F., et al. (2011) Glycosylated serum protein may improve our ability to predict endothelial and erectile dysfunction in nonorganic patients. *Journal of Sexual Medicine*. [Online] 8 (3), 840–850. Available from: doi:10.1111/j.1743-6109.2010.02141.x.
- Huang, Y.C., Ning, H., Shindel, A.W., Fandel, T.M., et al. (2010) The effect of intracavernous injection of adipose tissue-derived stem cells on hyperlipidemia-associated erectile dysfunction in a rat

- model. *Journal of Sexual Medicine*. [Online] 7 (4 PART 1), 1391–1400. Available from: doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01697.x.
- Ireland, H.E., Leoni, F., Altaie, O., Birch, C.S., et al. (2007) Measuring the secretion of heat shock proteins from cells. *Methods*. [Online] 43 (3), 176–183. Available from: doi:10.1016/j.ymeth.2007.06.011.
- Isidori, A.M., Buvat, J., Corona, G., Goldstein, I., et al. (2014) A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: From pathophysiology to treatment - A systematic review. *European Urology*. [Online] 65 (1), 99–112. Available from: doi:10.1016/j.eururo.2013.08.048.
- JAMA (1993) NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*. [Online] 270 (1), 83–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8510302> [Accessed: 19 August 2016].
- Jeon, S.H., Zhu, G.Q., Bae, W.J., Choi, S.W., et al. (2018) Engineered mesenchymal stem cells expressing stromal cell-derived factor-1 improve erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Molecular Sciences*. [Online] 19 (12), 1–18. Available from: doi:10.3390/ijms19123730.
- Jin, H., Kim, W.J., Song, J.S., Choi, M.J., et al. (2009) Functional and Morphologic Characterizations of the Diabetic Mouse Corpus Cavernosum : Comparison of a Multiple Low-Dose and a Single High-Dose Streptozotocin Protocols. *J Sex Med*. [Online] 6, 3289–3304. Available from: doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01464.x.
- Jolly, C. & Morimoto, R.I. (2000) Role of the Heat Shock Response and Molecular Chaperones in Oncogenesis and Cell Death. *Journal of the National Cancer Institute*. [Online] 92 (19), 1564–1572. Available from: doi:10.1093/jnci/92.19.1564 [Accessed: 27 May 2018].
- Kaczmarczyk, K. (2008) Is the clinical use of adult stem cells a realistic possibility for myocardial regeneration? *Bioscience Horizons*. [Online] 1 (1), 67–74. Available from: doi:10.1093/biohorizons/hzn004.
- Kaur, N., Kishore, L. & Singh, R. (2014) Diabetic Autonomic Neuropathy: Pathogenesis to Pharmacological Management. *Journal of Diabetes & Metabolism*. [Online] 05 (07), 402. Available from: doi:10.4172/2155-

6156.1000402.

- Kazem M Azadzoi, M.S. (2009) oxidative stress and molecular reaction in arteriogenic erectile dysfunction. *Chonnam Medical Journal*. 45 (1), 1–8.
- Kendirici, M., Trost, L., Bakondi, B., Whitney, M.J., et al. (2010) Model of Cavernous Nerve Injury. *J Urol*. [Online] 184 (4), 1560–1566. Available from: doi:10.1016/j.juro.2010.05.088.Transplantation.
- Kim, E.-K., Park, J.D., Shim, S.-Y., Kim, H.-S., et al. (2006a) Effect of chronic hypoxia on proliferation, apoptosis, and HSP70 expression in mouse bronchiolar epithelial cells. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*. 55, 405–411.
- Kim, Y., De Miguel, F., Usiene, I., Kwon, D., et al. (2006b) Injection of skeletal muscle-derived cells into the penis improves erectile function. *International Journal of Impotence Research*. [Online] 18 (4), 329–334. Available from: doi:10.1038/sj.ijir.3901434.
- Kouidrat, Y., Pizzol, D., Cosco, T., Thompson, T., et al. (2017) High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabetic Medicine*. [Online] 34 (9), 1185–1192. Available from: doi:10.1111/dme.13403.
- Kushiro, T., Takahashi, A., Saito, F., Otsuka, Y., et al. (2005) Erectile dysfunction and its influence on quality of life in patients with essential hypertension. *American Journal of Hypertension*. [Online] 18 (3), 427–430. Available from: doi:10.1016/j.amjhyper.2004.10.003.
- Kyurkchiev, D., Bochev, I., Ivanova-Todorova, E., Mourdjeva, M., et al. (2014) Secretion of immunoregulatory cytokines by mesenchymal stem cells. *World Journal of Stem Cells*. [Online] 6 (5), 552. Available from: doi:10.4252/wjsc.v6.i5.552.
- Lam, M.T., Nauta, A., Meyer, N.P., Wu, J.C., et al. (2013) Effective delivery of stem cells using an extracellular matrix patch results in increased cell survival and proliferation and reduced scarring in skin wound healing. *Tissue Engineering - Part A*. [Online] 19 (5–6), 738–747. Available from: doi:10.1089/ten.tea.2012.0480.
- Lewis, R.W., Fugl-Meyer, K.S., Bosch, R., Fugl-Meyer, A.R., et al. (2004) Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *Journal of Sexual Medicine*. [Online] 1 (1), 35–39. Available from: doi:10.1111/j.1743-6109.2004.10106.x.

- Li, C.Y., Lee, J.S., Ko, Y.G., Kim, J.I., et al. (2000) Heat shock protein 70 inhibits apoptosis downstream of cytochrome c release and upstream of caspase-3 activation. *Journal of Biological Chemistry*. [Online] 275 (33), 25665–25671. Available from: doi:10.1074/jbc.M906383199.
- Li, H., Chen, L., Wang, T., Wang, S., et al. (2018) Calpain inhibition improves erectile function in diabetic mice via upregulating endothelial nitric oxide synthase expression and reducing apoptosis. *Asian Journal of Andrology*. [Online] 21 (July), 1–4. Available from: doi:10.4103/aja.aja.
- Li, M., Li, H., Ruan, Y., Wang, T., et al. (2016a) Stem cell therapy for diabetic erectile dysfunction in rats: A meta-analysis. *Plos one*. [Online] 11 (4), 1–14. Available from: doi:10.1371/journal.pone.0154341.
- Li, M., Zhuan, L., Wang, T., Rao, K., et al. (2012) Apocynin Improves Erectile Function in Diabetic Rats through Regulation of NADPH Oxidase Expression. *Journal of Sexual Medicine*. [Online] 9 (12), 3041–3050. Available from: doi:10.1111/j.1743-6109.2012.02960.x.
- Li, M.O., Wan, Y.Y., Sanjabi, S., Robertson, A.-K.L., et al. (2006) Transforming Growth Factor- β Regulation of Immune Responses. *Annual Review of Immunology*. [Online] 24 (1), 99–146. Available from: doi:10.1146/annurev.immunol.24.021605.090737.
- Li, Y., Zhang, W., Gao, J., Liu, J., et al. (2016b) Adipose tissue-derived stem cells suppress hypertrophic scar fibrosis via the p38/MAPK signaling pathway. *Stem Cell Research and Therapy*. [Online] 7 (1), 1–16. Available from: doi:10.1186/s13287-016-0356-6.
- Li, Y., Zhang, W., Gao, J., Liu, J., et al. (2016c) Adipose tissue-derived stem cells suppress hypertrophic scar fibrosis via the p38/MAPK signaling pathway. *Stem Cell Research and Therapy*. [Online] 7 (1), 1–16. Available from: doi:10.1186/s13287-016-0356-6.
- Lin, C.-S., Xin, Z.-C., Wang, Z., Deng, C., et al. (2012) Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction: A Critical Review. *Stem Cells and Development*. [Online] 21 (3), 343–351. Available from: doi:10.1089/scd.2011.0303.
- Lin, C.S., Xin, Z.C., Deng, C.H., Ning, H., et al. (2008) Recent advances in andrology-related stem cell research. *Asian Journal of*

- Andrology*. [Online] 10 (2), 171–175. Available from: doi:10.1111/j.1745-7262.2008.00389.x.
- Lin, L.-Y., Lin, C.-Y., Ho, F.-M. & Liao, C.S. (2005) Up-regulation of the association between heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase prevents high glucose-induced apoptosis in human endothelial cells. *Journal of cellular biochemistry*. [Online] 94, 194–201. Available from: doi:10.1002/jcb.20195.
- Liu, G., Sun, X., Bian, J., Wu, R., et al. (2013) Correction of Diabetic Erectile Dysfunction with Adipose Derived Stem Cells Modified with the Vascular Endothelial Growth Factor Gene in a Rodent Diabetic Model. *Plos one*. [Online] 8 (8). Available from: doi:10.1371/journal.pone.0072790.
- Liu, G.Y., Jiang, X.X., Zhu, X., He, W.Y., et al. (2015a) ROS activates JNK- mediated autophagy to counteract apoptosis in mouse mesenchymal stem cells in vitro. *Acta Pharmacologica Sinica*. [Online] 36 (12), 1473–1479. Available from: doi:10.1038/aps.2015.101.
- Liu, R.M. & Desai, L.P. (2015) Reciprocal regulation of TGF- β and reactive oxygen species: A perverse cycle for fibrosis. *Redox Biology*. [Online] 6, 565–577. Available from: doi:10.1016/j.redox.2015.09.009.
- Liu, T., Peng, Y., Jia, C., Fang, X., et al. (2015b) Hepatocyte growth factor- modified adipose tissue-derived stem cells improve erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Growth Factors*. [Online] 33 (4), 282–289. Available from: doi:10.3109/08977194.2015.1077825.
- Lokeshwar, S.D., Patel, P., Shah, S.M. & Ramasamy, R. (2020) A Systematic Review of Human Trials Using Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction. *Sexual Medicine Reviews*. [Online] 8 (1), 122–130. Available from: doi:10.1016/j.sxmr.2019.08.003.
- Long, T., Liu, G., Wang, Y., Chen, Y., et al. (2012) TNF- α , Erectile Dysfunction, and NADPH Oxidase-Mediated ROS Generation in Corpus Cavemosum in High-Fat Diet/Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Journal of Sexual Medicine*. [Online] 9 (7), 1801–1814. Available from: doi:10.1111/j.1743-6109.2012.02739.x.
- Lu, J., Xin, Z., Zhang, Q., Cui, D., et al. (2016) Beneficial effect of PEDF-transfected ADSCs on erectile dysfunction in a streptozotocin-

- diabetic rat model. *Cell and Tissue Research*. [Online] 366 (3), 623–637. Available from: doi:10.1007/s00441-016-2494-7.
- Lue, T.F. (2000) Erectile Dysfunction. *The New England Journal of Medicine*. 342 (24), 1802–1813.
- Luo, J., Guo, H., Liu, Z., Peng, T., et al. (2018) Analysis of peripheral B cell subsets in patients with allergic rhinitis. *Allergy, Asthma and Immunology Research*. [Online] 10 (3), 236–243. Available from: doi:10.4168/aaair.2018.10.3.236.
- Lwanga, S.K. & Lemeshow, S. (1991) *Sample size determination in health studies*.
Geneva, World health organization.
- Ma, S., Xie, N., Li, W., Yuan, B., et al. (2014) Immunobiology of mesenchymal stem cells. *Cell Death and Differentiation*. [Online] 21 (2), 216–225. Available from: doi:10.1038/cdd.2013.158.
- Maiorino, M.I., Bellastella, G. & Esposito, K. (2014) Diabetes and sexual dysfunction: Current perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. [Online] 7, 95–105. Available from: doi:10.2147/DMSO.S36455.
- Malavige, L.S. & Levy, J.C. (2009) Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *Journal of Sexual Medicine*. [Online] 6 (5), 1232–1247. Available from: doi:10.1111/j.1743-6109.2008.01168.x.
- McCann, S.M., Licinio, J., Wong, M.L., Yu, W.H., et al. (1998) The nitric oxide hypothesis of aging. *Experimental Gerontology*. [Online] 33 (7–8), 813–826. Available from: doi:10.1016/S0531-5565(98)00050-3.
- Mehta, N., Sikka, S. & Rajasekaran, M. (2008) Rat as an Animal Model for Male Erectile Function Evaluation in Sexual Medicine Research. *J Sex Med*. 5, 1278–1283.
- Milani, A., Basirnejad, M. & Bolhassani, A. (2019) Heat-shock proteins in diagnosis and treatment: An overview of different biochemical and immunological functions. *Immunotherapy*. [Online] 11 (3), 215–239. Available from: doi:10.2217/imt-2018-0105.
- Milenkovic, U., Albersen, M. & Castiglione, F. (2019) The mechanisms and potential of stem cell therapy for penile fibrosis. *Nature*

- Reviews Urology*. [Online] 16 (2), 79–97. Available from: doi:10.1038/s41585-018-0109-7.
- Mills, J.N., Barqawi, A., Koul, S., Koul, H., et al. (2005) The molecular basis of erectile dysfunction: from bench to bedside. *Reviews in urology*. [Online] 7 (3), 128–134. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985823> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1477577>.
- Montague, D.K., Jonathan Jarow, C.P., Gregory Broderick, C.A., Dmochowski, R.R., et al. (2007) The Management of Erectile Dysfunction: An Update. *American Urological Association (AUA)*.
- Montorsi, F. (2002) The role of apomorphine SL in the treatment of erectile dysfunction. *European Urology, Supplement*. [Online] 1 (3), 4–11. Available from: doi:10.1016/S1569-9056(02)00008-8.
- Morey, A.F. (2014) Re: prospective analysis of the surgical outcomes and patients' satisfaction rate after the AMS spectra penile prosthesis implantation. *The Journal of urology*. [Online] 191 (5), 1353. Available from: doi:10.1016/j.juro.2014.02.020 [Accessed: 26 July 2016].
- Musicki, B., Kramer, M.F., Becker, R.E. & Burnett, A.L. (2005) Inactivation of phosphorylated endothelial nitric oxide synthase (Ser-1177) by O-GlcNAc in diabetes-associated erectile dysfunction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. [Online] 102 (33), 11870–11875. Available from: doi:10.1073/pnas.0502488102.
- Nakhjavani, M., Morteza, A., Meysamie, A., Esteghamati, A., et al. (2011) Serum heat shock protein 70 and oxidized LDL in patients with type 2 diabetes: Does sex matter? *Cell Stress and Chaperones*. [Online] 16 (2), 195–201. Available from: doi:10.1007/s12192-010-0232-8.
- Negi, G., Kumar, A., Joshi, R.P. & Sharma, S.S. (2011) Oxidative stress and Nrf2 in the pathophysiology of diabetic neuropathy: Old perspective with a new angle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. [Online] 408 (1), 1–5. Available from: doi:10.1016/j.bbrc.2011.03.087.

- Nemeth, K., Keane-myers, A., Jared, M., Metcalfe, D.D., et al. (2010) Correction for Nemeth et al., Bone marrow stromal cells use TGF- β to suppress allergic responses in a mouse model of ragweed-induced asthma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. [Online] 107 (17), 8041–8041. Available from: doi:10.1073/pnas.1003664107.
- Nieminen, T., Tammela, T.L.J., Kööbi, T., Kähönen, M., et al. (2006) The Effects of Tamsulosin and Sildenafil in Separate and Combined Regimens on Detailed Hemodynamics in Patients With Benign Prostatic Enlargement. *The Journal of Urology*. [Online] 176 (6), 2551–2556. Available from: doi:10.1016/j.juro.2006.07.154 [Accessed: 20 August 2016].
- Nguyen, H. M. T., A. T. Gabrielson, and W. J. G. Hellstrom. "Erectile dysfunction in young men—a review of the prevalence and risk factors. *Sexual Medicine Reviews*, 5 (4), 508–520." (2017).
- Novoselova, E.G., Glushkova, O. V, Cherenkov, D. a, Parfenyuk, S.B., et al. (2006) Production of heat shock proteins, cytokines, and nitric oxide in toxic stress. *Biochemistry. Biokhimiia*. [Online] 71 (4), 376–383. Available from: doi:10.1134/S0006297906040055.
- Nunes, K.P. & Webb, R.C. (2012) *Erectile Dysfunction - Disease-Associated Mechanisms and Novel Insights into Therapy*. [Online]. Available from: doi:http://dx.doi.org/10.5772/57353.
- Nyengaard, J.R., Ido, Y., Kilo, C. & Williamson, J.R. (2004) Interactions Between Hyperglycemia and Hypoxia Implications for Diabetic Retinopathy. *Diabetes*. 53 (1), 2931–2938.
- Park, K., Hwang, E.C. & Kim, S.O. (2011) Prevalence and medical management of erectile dysfunction in Asia. *Asian Journal of Andrology*. [Online] 13 (4), 543–549. Available from: doi:10.1038/aja.2010.131.
- Plumier, J.C., Hopkins, D. a, Robertson, H. a & Currie, R.W. (1997) Constitutive expression of the 27-kDa heat shock protein (Hsp27) in sensory and motor neurons of the rat nervous system. *The Journal of Comparative Neurology*. [Online] 384 (3), 409–428. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9254036.
- Pourhamidi, K. (2013) *Peripheral nerve function – metabolic features , clinical assessment , and heat shock protein 27*.

- Prieto, D. (2008) Physiological regulation of penile arteries and veins D. *International Journal of Impotence Research*. [Online] 20, 17–29. Available from: doi:10.4111/kju.2012.53.8.556.
- Qiu, X., Fandel, T.M., Ferretti, L., Albersen, M., et al. (2012a) Both immediate and delayed intracavernous injections of autologous adipose-derived stromal vascular fraction enhance recovery of erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *Eur Urol*. [Online] 62 (4), 720–727. Available from: doi:10.1080/10810730902873927.Testing.
- Qiu, X., Villalta, J., Ferretti, L., Fandel, T.M., et al. (2012b) Effects of Intravenous Injection of Adipose-Derived Stem Cells in a Rat Model of Radiation Therapy- Induced Erectile Dysfunction. *Journal of Sexual Medicine*. [Online] 9 (7), 1834–1841. Available from: doi:10.1111/j.1743-6109.2012.02753.x.
- Ravagnan, L., Gurbuxani, S., Susin, S.A., Maise, C., et al. (2001) Heat-shock protein 70 antagonizes apoptosis-inducing factor. *Nature Cell Biology*. [Online] 3 (9), 839–843. Available from: doi:10.1038/ncb0901-839.
- Retnani, D.P. & Fauziah, D. (2013) Pola Ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Dikaitkan dengan Pertumbuhan Tumor dan Edema Peritumoral pada Astrositoma. *Patologi*. 22 (3), 24–29.
- Rivera-Valdés, J.J., García-Bañuelos, J., Salazar-Montes, A., García-Benavides, L., et al. (2017) Human adipose derived stem cells regress fibrosis in a chronic renal fibrotic model induced by adenine. *PLoS ONE*. [Online] 12 (12), 1–14. Available from: doi:10.1371/journal.pone.0187907.
- Ryter, S. w, Kim, H.P., Hoetzel, A., Park, J.W., et al. (2007) Mechanisms of Cell Death in Oxidative Stress. *Antioxidants & redox signaling*. [Online] 9 (1), 49–89. Available from: doi:10.1089/ars.2007.1957.
- Ryu, J.K., Kim, D.H., Song, K.M., Ryu, D.S., et al. (2016) Intracavernous delivery of clonal mesenchymal stem cells rescues erectile function in the streptozotocin-induced diabetic mouse. *Andrology*. [Online] 4 (1), 172–184. Available from: doi:10.1111/andr.12138.
- Ryu, J.K., Kim, D.H., Song, K.M., Yi, T., et al. (2014) Intracavernous

delivery of clonal mesenchymal stem cells restores erectile function in a mouse model of cavernous nerve injury. *Journal of Sexual Medicine*. [Online] 11 (2), 411–423. Available from: doi:10.1111/jsm.12380.

- Ryu, J.K., Oh, S.M., Jin, H.R., Song, K.M., et al. (2012a) Transforming Growth Factor- β Type I Receptor Inhibitor Induces Functional and Morphologic Recovery in a Rat Model of Erectile Dysfunction and Cavernous Fibrosis. *Korean Journal of Andrology*. [Online] 30 (1), 23. Available from: doi:10.5534/kja.2012.30.1.23.
- Ryu, J.K., Tumurbaatar, M., Jin, H.R., Kim, W.J., et al. (2012b) Intracavernous Delivery of Freshly Isolated Stromal Vascular Fraction Rescues Erectile Function by Enhancing Endothelial Regeneration in the Streptozotocin- Induced Diabetic Mouse. *Journal of Sexual Medicine*. [Online] 9 (12), 3051– 3065. Available from: doi:10.1111/j.1743-6109.2012.02962.x.
- Saeedi, P., Halabian, R. & Imani Fooladi, A.A. (2019) A revealing review of mesenchymal stem cells therapy, clinical perspectives and Modification strategies. *Stem Cell Investigation*. [Online] 6, 34–34. Available from: doi:10.21037/sci.2019.08.11.
- Savas, M., Yeni, E., Verit, A., Gulum, M., et al. (2010) Acute effect of phosphodiesterase type 5 inhibitor on serum oxidative status and prolidase activities in men with erectile dysfunction. *Clinics*. [Online] 65 (12), 1311– 1314. Available from: doi:10.1590/S1807-59322010001200014.
- Shan, H., Chen, F., Zhang, T., He, S., et al. (2015) Stem cell therapy for erectile dysfunction of cavernous nerve injury rats: A systematic review and meta- analysis. *Plos one*. [Online] 10 (4), 1–23. Available from: doi:10.1371/journal.pone.0121428.
- Shepardson, R.L. & Carey, M.P. (2016) Sexual Dysfunctions. *Encyclopedia of Mental Health: Second Edition*. [Online] 4, 140–143. Available from: doi:10.1016/B978-0-12-397045-9.00014-8.
- Shi, Y., Su, J., Roberts, A.I., Shou, P., et al. (2012) How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses. *Trends in Immunology*. [Online] 33 (3), 136–143. Available from: doi:10.1016/j.it.2011.11.004.
- Shirai, M., Yamanaka, M., Shiina, H., Igawa, M., et al. (2006) Vascular endothelial growth factor restores erectile function through

- modulation of the insulin-like growth factor system and sex hormone receptors in diabetic rat. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. [Online] 341 (3), 755–762. Available from: doi:10.1016/j.bbrc.2005.12.226.
- Siregar, S., Adriansjah, R., Sibarani, J. & Mustafa, A. (2020) Effect of intracorporeal human adipose-derived stem cells (hADSCs) on corpora cavernosa transforming growth factor β 1 (TGF β 1) and collagen type i concentration in wistar rat priapism model. *Research and Reports in Urology*. [Online] 12, 21–27. Available from: doi:10.2147/RRU.S232303.
- Situmorang, Ezra Winandi, et al. "Obesitas Dan Disfungsi Ereksi: Literatur Review." *Prepotif: Jurnal Kesehatan Masyarakat* 6.2 (2022): 1258-1265.
- Spiekman, M., Przybył, E., Plantinga, J.A., Gibbs, S., et al. (2014) Adipose tissue- derived stromal cells inhibit TGF- β 1-induced differentiation of human dermal fibroblasts and keloid scar-derived fibroblasts in a paracrine fashion. *Plastic and Reconstructive Surgery*. [Online] 134 (4), 699–712. Available from: doi:10.1097/PRS.0000000000000504.
- Sullivan, M.E., Thompson, C.S., Dashwood, M.R., Khan, M.A., et al. (1999) Nitric oxide and penile erection: Is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovascular Research*. [Online] 43 (3), 658–665. Available from: doi:10.1016/S0008-6363(99)00135-2.
- Sun, C., Lin, H., Yu, W., Li, X., et al. (2012) Neurotrophic effect of bone marrow mesenchymal stem cells for erectile dysfunction in diabetic rats. *International Journal of Andrology*. [Online] 35 (4), 601–607. Available from: doi:10.1111/j.1365-2605.2012.01250.x.
- Sun, X., Luo, L.H., Feng, L., Li, D.S., et al. (2017) B Cell Lymphoma-2-Modified Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Transplantation for the Treatment of Diabetes Mellitus-Induced Erectile Dysfunction in a Rat Model. *Urologia Internationalis*. [Online] 98 (3), 358–366. Available from: doi:10.1159/000452253.
- Takayanagi, A., Sasaki, M., Kataoka-Sasaki, Y., Kobayashi, K., et al. (2015a) Intravenous Preload of Mesenchymal Stem Cells Rescues Erectile Function in a Rat Model of Cavernous Nerve Injury. *The journal of sexual medicine*. [Online] 12 (8), 1713–1721. Available

from: doi:10.1111/jsm.12957.

- Takayanagi, A., Sasaki, M., Kataoka-Sasaki, Y., Kobayashi, K., et al. (2015b) Intravenous Preload of Mesenchymal Stem Cells Rescues Erectile Function in a Rat Model of Cavernous Nerve Injury. *Journal of Sexual Medicine*. [Online] 12 (8), 1713–1721. Available from: doi:10.1111/jsm.12957.
- Thorve, V.S., Kshirsagar, A.D., Vyawahare, N.S., Joshi, V.S., et al. (2011) Diabetes-induced erectile dysfunction: Epidemiology, pathophysiology and management. *Journal of Diabetes and its Complications*. [Online] 25 (2), 129–136. Available from: doi:10.1016/j.jdiacomp.2010.03.003.
- Tomic, S., Djokic, J., Vasilijic, S., Vucevic, D., et al. (2010) Immunomodulatory Properties of Mesenchymal Stem Cells Derived from Dental Pulp and Dental Follicle are Susceptible to Activation by Toll-Like Receptor Agonists. *Stem cells and Development*. [Online] 20 (4), 695–708. Available from: doi:10.1089/scd.2010.0145.
- Urbán, V.S., Kiss, J., Kovács, J., Góczy, E., et al. (2008) Mesenchymal Stem Cells Cooperate with Bone Marrow Cells in Therapy of Diabetes. *Stem Cells*. [Online] 26 (1), 244–253. Available from: doi:10.1634/stemcells.2007-0267.
- de Vooght, V., Vanoirbeek, J.A.J., Luyts, K., Haenen, S., et al. (2010) Choice of mouse strain influences the outcome in a mouse model of chemical-induced asthma. *PLoS ONE*. [Online] 5 (9), 1–9. Available from: doi:10.1371/journal.pone.0012581.
- Wada, R. & Yagihashi, S. (2005) Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. [Online] 1043, 598–604. Available from: doi:10.1196/annals.1338.067.
- Wang, X., Liu, C., Xu, Y., Chen, P., et al. (2017) Combination of mesenchymal stem cell injection with icariin for the treatment of diabetes-associated erectile dysfunction. *Plos one*. [Online] 12 (3). Available from: doi:10.1371/journal.pone.0174145.
- Wang, X.Y., Liu, C.L., Li, S.D., Xu, Y., et al. (2015) Hypoxia precondition promotes adipose-derived mesenchymal stem cells based repair of diabetic erectile dysfunction via augmenting angiogenesis

- and neuroprotection. *Plos one*. [Online] 10 (3), 1–18. Available from: doi:10.1371/journal.pone.0118951.
- Werawatganon, D. (2014) Simple animal model of *Helicobacter pylori* infection. *World Journal of Gastroenterology*. [Online] 20 (21), 6420–6424. Available from: doi:10.3748/wjg.v20.i21.6420.
- Wespes, E., Amar, E., Hatzichristou, D., Montorsi, F., et al. (2002) Guidelines on Erectile Dysfunction. *European Urology*. [Online] 41 (1), 1–5. Available from: doi:10.1016/S0302-2838(01)00008-2.
- Widjaja, F.F. & Santoso, L. (2009) Role of heat shock protein in insulin resistance. *Madjalah Kedokteran Indonesia*. [Online] 58 (3), 121–128. Available from: https://www.researchgate.net/publication/277710033_Role_of_heat_shock_protein_in_insulin_resistance [Accessed: 8 February 2021].
- Woo, J.C., Bae, W.J., Kim, S.J., Kim, S.D., et al. (2011) Transplantation of muscle-derived stem cells into the corpus cavernosum restores erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *Korean Journal of Urology*. [Online] 52 (5), 359–363. Available from: doi:10.4111/kju.2011.52.5.359.
- Yamamoto, N., Takemori, Y., Sakurai, M., Sugiyama, K., et al. (2009) Differential recognition of heat shock elements by members of the heat shock transcription factor family. *FEBS Journal*. [Online] 276 (7), 1962–1974. Available from: doi:10.1111/j.1742-4658.2009.06923.x.
- Ying, C., Hu, W., Cheng, B., Yang, M., et al. (2014) Erectile function restoration after repair of resected cavernous nerves by adipose-derived stem cells combined with autologous vein graft in rats. *Cellular and Molecular Neurobiology*. [Online] 34 (3), 393–402. Available from: doi:10.1007/s10571-013-0024-7.
- Yiou, R., Hamidou, L., Birebent, B., Bitari, D., et al. (2016) Safety of Intracavernous Bone Marrow-Mononuclear Cells for Post-radical Prostatectomy Erectile Dysfunction: An Open Dose-Escalation Pilot Study. *European Urology*. [Online] 69 (6), 988–991. Available from: doi:10.1016/j.eururo.2015.09.026.
- Yohannes, E., Chang, J., Tar, M.T., Davies, K.P., et al. (2010) Molecular Targets for Diabetes Mellitus-associated Erectile Dysfunction.

- Molecular & Cellular Proteomics*. [Online] 9 (3), 565–578. Available from: doi:10.1074/mcp.M900286-MCP200.
- Yoshimura, A. & Muto, G. (2011) TGF- β Function in Immune Suppression. *Microbiology and Immunology*. [Online] 350, 127–141. Available from: doi:10.1007/82_2010_87.
- You, D., Jang, M.J., Lee, J., Jeong, I.G., et al. (2013a) Periprostatic implantation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells potentiates recovery of erectile function by intracavernosal injection in a rat model of cavernous nerve injury. *Urology*. [Online] 81 (1), 104–110. Available from: doi:10.1016/j.urology.2012.08.046.
- You, D., Jang, M.J., Lee, J., Suh, N., et al. (2013b) Comparative analysis of periprostatic implantation and intracavernosal injection of human adipose tissue-derived stem cells for erectile function recovery in a rat model of cavernous nerve injury. *The Prostate*. [Online] 73 (3), 278–286. Available from: doi:10.1002/pros.22567.
- Zhang, H., Qiu, X., Shindel, A.W., Ning, H., et al. (2012) Adipose Tissue-Derived Stem Cells Ameliorate Diabetic Bladder Dysfunction in a Type II Diabetic Rat Model. *Stem Cells and Development*. [Online] 21 (9), 1391–1400. Available from: doi:10.1089/scd.2011.0244.
- Zheng, H., Bidasee, K.R., Mayhan, W.G. & Patel, K.P. (2007) Lack of central nitric oxide triggers erectile dysfunction in diabetes. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. [Online] 292 (3), 1158–1165. Available from: doi:10.1152/ajpregu.00429.2006.
- Zhou, F., Hui, Y., Xu, Y., Lei, H., et al. (2016) Effects of adipose-derived stem cells plus insulin on erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Urology and Nephrology*. [Online] 48 (5), 657–669. Available from: doi:10.1007/s11255-016-1221-3.
- Zochodne, D.W. (2007) Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: Manifestations and mechanisms. *Muscle and Nerve*. [Online] 36 (2), 144–166. Available from: doi:10.1002/mus.20785.



Dr.dr. H. Ade Indra Mukti, M.Biomed, Sp.U.

Lahir di Medan. Menyelesaikan Pendidikan dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara selanjutnya mengikuti pendidikan Urologi di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan Magister Biomedical. Dosen FKKGK Universitas Prima Indonesia, memberi pelayanan pada Rumah sakit. Dengan pengembangan ilmu mengikuti pada

beberapa konferensi nasional dan Internasional di berbagai negara. Sebagai narasumber pada beberapa organisasi masyarakat akademik maupun profesional. Dalam memperdalam keilmuan telah mengikuti beberapa pelatihan dan workshop antara lain Urological Association of Asia Congress dan Annual Scientific Meeting of Indonesia Urological Association. di dalam maupun di luar negeri. Terlibat dalam organisasi keilmuan khusus urologi. Banyak tulisan dan artikel yang di publikasikan di jurnal-jurnal nasional maupun internasional bereputasi.