

TESTOSTERON AND THE BENEFIT FOR MEN'S HEALTH

Eva Decroli

Subbagian Endokrin Metabolik

Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fak. Kedokteran Unand/ RSUP Dr. M. Djamil Padang

Abstrak

Testosteron merupakan hormon seks yang memainkan peran penting pada fisiologi tubuh manusia. Testosteron terutama disintesis pada organ gonad (testis pada laki-laki). Sintesis testosteron diatur secara sentral oleh aksis hipotalamus- hipofisis. Terdapat mekanisme umpan balik negatif dalam hal ini. Rendahnya kadar testosteron ini dikenal dengan istilah hipotestosteron. Hal ini menyebabkan berbagai manifestasi klinis, tidak hanya dibidang reproduksi, tetapi juga berbagai bidang lainnya termasuk di bidang metabolik dan endokrin. Hipotestosteron ini dapat terjadi akibat kelainan primer pada gonad (hipergonadotropik hipogonadisme) ataupun karena kelainan sekunder pada hipotalamus atau hipofisis (hipogonadotropik hipogonadisme). Hipotestosteron ini merupakan indikasi dari terapi pengganti hormon testosteron. Terdapat beberapa preparat hormon yang tersedia. Terkait dengan fungsi fisiologis testosteron ini, terapi pengganti hormon testosteron ini tidak hanya bermanfaat dari segi reproduksi, namun juga memiliki manfaat lainnya.

Kata kunci: testosteron, hipotestosteron.

Abstrack

Testosteron is a sex hormone which has important role in human physiology. Testosteron is mainly synthesized in gonad (testis in man). The synthesise of testosteron is regulated by axis of hypothalamus-hypophysis. There have been negative feedback mechanism in it. Low level of testosteron is known as hypotestosteron. This cause many clinical manifestation, not only in reproduction origin, but also in many other system include endocrine and metabolic. Hypotestosterom can be caused by primary gonadal abnormality (hypergonadotropic hypogonadism) or by secondary abnormality in hypothalamus and hypophysis (hypogonadotropic hypogonadism). Hypotetsoteron is indication for testosteron replacement therapy. There are some preparat available nowadays. Related to physiological function of testosteron, this testosteron replacement therapy not only affect reproductive system, but also have another advantages for other system.

Keyword: testosteron, hypotestosteron.

Pendahuluan

Testosteron memainkan peran yang vital dalam fisiologi manusia. Testosteron dan metabolitnya, *5 α -dihydrotestosteron*, meregulasi metabolisme energi, pertumbuhan otot, menghambat adipogenesis, dan memodulasi fungsi reproduksi dan seksual pria. Peran lainnya yaitu regulasi metabolisme tulang, eritropoiesis, fungsi endotel, dan fungsi hati. Kadar testosteron dalam tubuh diatur oleh aksis hipotalamus-hipofisis. Pada pria, 95% testosteron dalam sirkulasi berasal dari produksi testis (3-10mg/dl). Defisiensi testosteron (hipotestosteron) berkaitan dengan peningkatan massa lemak, penurunan sensitivitas insulin, toleransi glukosa terganggu, peningkatan trigliserida dan kolesterol, dan penurunan kadar HDL. FDA mendefinisikan hipotestosteron apabila kadar testosteron 300 ng/dL atau kurang, tanpa memperhatikan adanya gejala atau tidak. Sementara itu, *European Society of Endocrinology* mendefinisikan hipotestosteron apabila kadar testosteron rendah dan adanya gejala hipogonadal. Hipotestosteron ini dapat terjadi akibat kelainan primer pada organ perifer (testis) ataupun sekunder akibat kelainan hipofisis atau hipotalamus. Sudah diketahui bahwa hipotestosteron mempunyai efek negatif terhadap kesehatan secara umum dan kualitas hidup pria. Terapi pengganti testosteron dilaporkan sebagai terapi yang efektif dan aman terhadap pasien. Telah dilaporkan juga manfaat terapi pengganti testosteron terhadap pasien dengan penyakit pembuluh darah perifer dan angina pectoris. Pada tulisan ini perlu dibahas mengenai peran testosteron dalam fisiologi tubuh manusia dan mengenai *risk and benefit* dari terapi pengganti testosteron,

Testosteron sebagai Hormon Seks Primer pada Pria

Testosteron sering juga disebut dengan hormon seks, faktanya hormon ini meregulasi dorongan seksual dan berbagai proses lainnya baik pada pria maupun wanita. Pada pria, produksi utama testosteron terletak pada retikulum endoplasma sel Leydig di testis.

Testosteron merupakan hormon steroid yang dimetabolisme dari kolesterol oleh aktivitas desmolase. Pregnenolone merupakan produk dari aktivitas ini dan dikonversi menjadi testosteron melalui *intermediate 17alpha-hydroxypregnenolone, dehydroepiandrosterone, dan 4-androstene-3,17-dione*. Pada jalur alternatif, testosteron dihasilkan dari intermediat progesterone dan *17alpha-hydroxypregnenolone*. Di dalam sirkulasi, testosteron berikatan dengan *sex hormone binding globulin* (SHBG) yang

melindunginya dari degradasi metabolik. Hanya sedikit fraksi testosteron yang bebas dan aktif yang mampu berikatan pada reseptor androgen. Pada pria dewasa muda, hanya terdapat sekitar 2% kadar testosteron dalam bentuk bebas, 30% terikat kuat dengan SHBG, dan 68% berikatan secara lemah dengan albumin. Pada beberapa jaringan target, seperti adipose dan otak, aromatasase akan mengkatalisasi konversi testosteron menjadi estradiol yang selanjutnya akan berikatan dengan reseptor estrogen. Disamping itu, *5 α -reductase* akan mereduksi testosteron menjadi androgen yang lebih potent yaitu *dihydrotestosteron* (DHT) yang juga dapat berikatan dengan reseptor androgen.

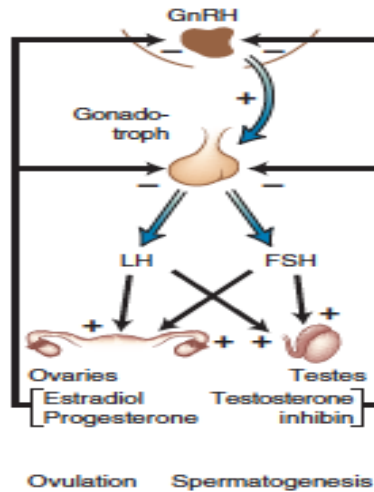
Fisiologis Testosteron pada Pria

Kadar testosteron dalam tubuh diatur oleh aksis hipotalamus-hipofisis. Dibawah pengaruh hormon hipofisis *luteinizing hormone* (LH) dan *follicle-stimulating hormone* (FSH), sel-sel leydig pada testis memproduksi testosteron. Pada pria, 95% testosteron dalam sirkulasi berasal dari produksi testis (3-10mg/dL). Testosteron menyebabkan virilisasi pada genitalia eksterna pria selama perkembangan embrionik, meningkatkan pertumbuhan somatis, dan perkembangan karakteristik seks sekunder (adrenarkhe) pada pubertas pria, penting untuk spermatogenesis, stimulasi libido, fungsi seks normal, mempertahankan massa otot dan tulang pada pria dewasa.

Aksis Hipotalamus-Hipofisis

Pada gambar 1 tampak bahwa pengaturan kadar testosteron adalah dari aksis hipotalamus-hipofisis. Hipotalamus mensekresikan GnRH yang kemudian merangsang hipofisis untuk mensekresikan LH yang kemudian merangsang sel-sel Leydig menghasilkan testosteron (95% dari seluruh testosteron dalam sirkulasi).

Testosteron mencapai kadar maksimum pada pria pada usia sekitar 30 tahun, setelah ini kadarnya akan menurun 1% hingga 2% per tahun. Kadar testosteron endogen berfluktuasi sesuai irama sirkadian, menyerupai respon terhadap stres. Kadar testosteron akan menurun secara akut pada keadaan sakit berat, seperti infark miokard, sepsis, dan trauma. Rendahnya kadar testosteron juga terkait dengan beberapa kondisi kronis seperti diabetes, gagal ginjal, keganasan, hipertensi, dan dislipidemia.



Gambar 1. Aksis Hipotalamus-Hipofisis yang mengatur Kadar Testosteron.
(Sumber: Coates *et al* (2010)).

Defisiensi Testosteron (Hipotestosteron)

Hipotestosteron didefinisikan sebagai fungsi gonad yang inadkuat dengan manifestasi berupa defisiensi pada gametogenesis dan atau defisiensi sekresi hormon gonad. Tanda dan gejala hipotestosteron bisa mencakup berbagai aspek (seksual, fisik, psikologi, dan kognitif). Disfungsi seksual seperti hilangnya gairah, berkurangnya ereksi nokturnal dan pagi hari, serta disfungsi ereksi merupakan gejala yang paling disadari pasien. Gejala dan tanda lain yang disadari pasien adalah berkurangnya kekuatan fisik, sarkopenia, *fatigue*, mood depresif, dan gangguan tidur. Disamping itu, obesitas dan berkurangnya kepadatan tulang juga sering diamati.

Hipotestosteron meningkat seiring pertambahan usia pada pria sehat. Pada usia pertengahan, insidensi hipotestosteron bervariasi dari 2,1-12,8%. Insidensi defisiensi testosteron dan munculnya gejala hipotestosteron pada pria dengan usia 40-79 tahun bervariasi dari 2,1-5,7%. Hipotestosteron lebih sering dijumpai pada pria dengan usia lanjut, obesitas, dengan penyakit komorbid, dan pada pria dengan status kesehatan yang buruk.

Walaupun telah terdapat banyak bukti bahwa defisiensi testosteron terkait dengan peningkatan mortalitas, tetapi masih belumlah jelas apakah memang benar terdapat hubungan sebab akibat atau rendahnya kadar testosteron ini merupakan biomarker kondisi kesehatan yang buruk secara umum. Saat ini, juga terdapat banyak literatur yang menyatakan bahwa defisiensi testosteron terkait dengan kondisi kesehatan yang buruk.

Defisiensi testosteron terkait dengan hilangnya massa tulang dan otot, peningkatan adiposit, rendahnya energi, dan gangguan fungsi fisik, dan seksual. Kadar testosteron serum yang rendah terkait dengan peningkatan risiko aterosklerosis, CAD (*coronary arterial disease*), dan CVD (*cardiovascular disease*), dan peningkatan risiko sindrom metabolik.

Hipotestosteron setelah masa pubertas, biasanya gejala dan tanda berkembang secara lambat dan tidak jelas. Pertumbuhan rambut tubuh biasanya lambat, tetapi suara dan ukuran jari tidak berubah. Ukuran prostat mungkin mengecil, tapi perubahannya tergantung pada derajat defisiensi testosteron. Gejala-gejala yang mungkin dimiliki oleh pasien dengan hipotestosteron meliputi penurunan massa otot secara progresif, kehilangan libido, impotensi, oligospermia atau azospermia, dan sulit berkonsentrasi. Resiko osteoporosis dan fraktur meningkat. Banyak kasus hipotestosteron terdiagnosis saat evaluasi infertilitas.

Hipotestosteron pada *Hypergonadotropic Hypogonadism*

Hypergonadotropic Hypogonadism juga dikenal sebagai hipogonadisme primer. Hal ini terjadi akibat kegagalan primer dari testis yang menyebabkan rendahnya kadar testosteron, terganggunya spermatogenesis, dan meningkatnya gonadotropin. Hipogonadisme primer merupakan penyebab paling sering dari hipotestosteron. Pada kondisi hipotestosteron primer dapat dijumpai peningkatan kadar FSH, peningkatan kadar LH, kadar testosteron yang rendah dan gangguan produksi sperma.

Pada kondisi ini, kelainan yang terjadi pada organ perifer (testis) menyebabkan rendahnya kadar testosteron. Kemudian, ini akan dikompensasi dengan mekanisme *negative feedback* oleh peningkatan sekresi FSH dan LH oleh hipofisis. Penyebab utama hipotestosteron pada hipogonadisme primer ini adalah sindrom Klinifelter dan tumor testis. Sindrom Klinifelter terjadi pada 0,2% populasi pria. Ini merupakan penyebab tersering hipogonadisme pada laki-laki terkait aberasi kromosom, dengan 47 XXY pada 90% kasus. Sindrom ini terjadi akibat *non-disjunction* pada saat pembelahan sel benih. Tumor testis adalah kanker yang paling umum pada pria muda setelah pubertas. Faktor risiko adalah kanker sel benih pada testis kontralateral, testis yang tidak turun, disgenesis gonadal, infertilitas, atrofi testis, dan kanker sel benih familial. Dua puluh lima

persen pria dengan tumor testis mengalami perburukan hipotestosteron setelah terapi keganasannya.

Hipotestosteron pada *Hypogonadotropic Hypogonadism*

Hypogonadotropic Hypogonadism dikenal juga sebagai hipogonadisme sekunder. Pada kondisi ini ditemukan kadar FSH yang rendah atau normal, kadar LH yang rendah atau normal, dan kadar testosteron yang rendah. Kelainan ini dapat terjadi akibat kerusakan atau berbagai penyakit pada hipofisis atau hipotalamus. Rendah atau normalnya rangsangan FSH dan LH menyebabkan rangsangan produksi testosteron pada jaringan perifer rendah. Berbagai etiologi yang menyebabkan hipotestosteron sekunder ini terdapat pada tabel 1.

Table 1. Etiologi Hipotestosteron Sekunder

<i>Hyperprolactinemia</i>
Lesi pituitary (tumor, granuloma, abses)
<i>Cushing Syndrome</i>
Penggunaan obat (opiate, alcohol)
Penggunaan steroid
Penyakit kronik atau berat
Radiasi, trauma, atau operasi pituitary
Kelebihan besi
<i>Kallman Syndrome</i>
<i>Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism</i>
<i>Other genetic mutations</i>
<i>Prader Will Syndrome</i>

Dari berbagai etiologi, terdapat 3 etiologi yang paling sering. Pertama adalah pada kondisi hiperprolaktinemia baik yang terjadi akibat adenoma hipofisis yang mensekresikan prolaktin (prolaktinoma), mikroprolaktinoma (ukuran diameter <10 mm), akibat diinduksi oleh obat-obatan seperti antagonis dopamin (fenotiazin, imipramin, risperidon, metoklopramid), pada gagal ginjal kronik, atau hipotiroidisme. Kedua adalah pada kondisi yang didiagnosis sebagai *isolated* (dahulunya dikenal dengan istilah *idiopathic hypogonadotropic hypogonadism* (IHH). Ketiga adalah pada sindrom Kallman (hipogonadotropik hipogonadisme dengan anosmia, terjadi dengan etiologi genetik, prevalensi satu dan 10.000 laki-laki).

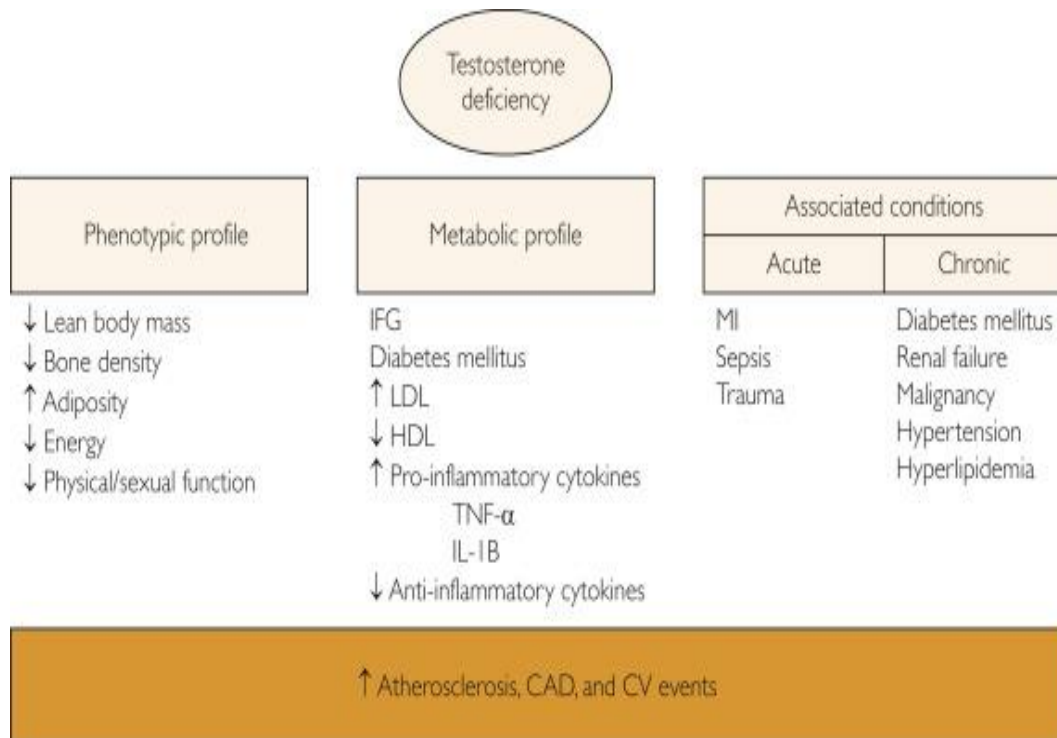
Dampak dari Hipotestosteron terhadap Sistem Kardiovaskuler

Hingga saat ini masih terdapat banyak perdebatan mengenai pengaruh testosteron pada sistem kardiovaskuler. Terdapat cukup banyak penelitian yang menyatakan bahwa pada kadar fisiologis, testosteron memiliki manfaat pada sistem kardiovaskuler dan defisiensi testosteron terkait dengan gangguan profil metabolik berupa peningkatan adiposit, resistensi insulin, risiko terjadinya diabetes, kejadian kardiovaskuler dan komplikasinya (seperti terjadinya infark miokard dan mortalitas). Peningkatan adiposit, resistensi insulin, risiko terjadinya diabetes juga meningkatkan kejadian kardiovaskuler. Efek defisiensi testosteron terhadap profil fenotip, metabolik, dan kondisi akut dan kronis dapat dilihat pada gambar 2.

Hipotestosteron pada CAD (*coronary artery disease*)

Walaupun terdapat variasi prevalensi CAD, secara garis besar disimpulkan bahwa laki-laki dengan kadar testosteron yang rendah secara konsistensi memiliki risiko rerata CAD 3 kali lipat lebih tinggi dibandingkan perempuan, dan laki-laki seringkali menderita CAD pada usia yang lebih muda. Defisiensi testosteron belum dipertimbangkan sebagai faktor risiko tradisional untuk CAD. Tetapi, telah disepakati secara umum bahwa penurunan kadar testosteron secara bertahap dengan peningkatan usia meningkatkan risiko CAD dan mortalitas.

Suatu penelitian yang membandingkan kelompok laki-laki dengan defisiensi testosteron dibandingkan kelompok laki-laki dengan kadar testosteron normal mendapatkan kesimpulan bahwa terdapat hubungan yang erat antara defisiensi testosteron dengan CAD dibandingkan pada kelompok kontrol.



Gambar 2. Efek defisiensi testosteron terhadap profil fenotip, metabolik, kondisi akut dan kronis. (Sumber: Elagizi (2017))

Hipotestosteron pada Gagal Jantung

Sekitar 25% pasien gagal jantung mengalami defisiensi testosteron. Kongesti hepar pada pasien gagal jantung dapat meningkatkan kadar *sex hormone binding globulin* (SHBG) yang akan menyebabkan rendahnya kadar testosteron total serum. Juga telah disimpulkan dari berbagai penelitian bahwa kadar testosteron menurun seiring dengan keparahan gagal jantung.

Hipotestosteron pada *Myocardial Cachexia*

Myocardial cachexia adalah suatu sindrom dengan prognosis buruk, ditandai dengan rendahnya kadar testosteron. Adanya defisiensi testosteron pada *myocardial cachexia* yang disertai penurunan sensitivitas insulin dapat menyebabkan kelelahan otot melalui gangguan ambilan glukosa oleh sel otot. Hal ini telah menggiring pemikiran koreksi defisiensi testosteron pada pasien dengan gagal jantung sebagai pilihan terapi.

Hipotestosteron pada Kelainan Endokrin Metabolik

Beberapa komorbid berkaitan dengan defisiensi testosteron, seperti sindroma metabolik, hipertensi, dan hiperlipidemia. Terdapat hubungan antara sindroma metabolik, obesitas, dan defisiensi testosteron. Hal ini dapat menjelaskan kenapa pria dengan obesitas memiliki resiko tinggi terhadap kejadian defisiensi testosteron dan memiliki tanda dan gejala yang mirip dengan defisiensi testosteron.

Hipotestosteron pada Obesitas

Banyak penelitian yang menelaah hubungan antara kadar testosteron endogen dengan IMT. Terdapat hubungan antara penurunan kadar testosteron serum dengan peningkatan IMT. Suatu penelitian terhadap 1482 pasien laki-laki berusia 25 hingga 84 tahun menyimpulkan terdapat hubungan negatif antara kadar testosteron serum dengan IMT.

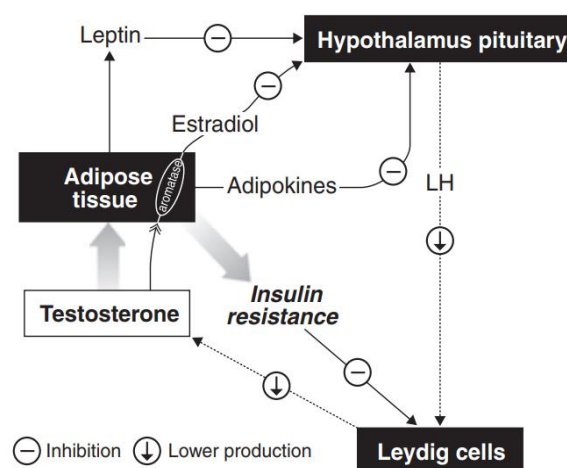
Hubungan sebab akibat antara kadar testosteron yang rendah dan penyakit metabolik masih belum jelas. Peningkatan komposisi lemak tubuh merupakan gambaran klinis dari hipotestosteron, dan pria dengan sindrom metabolik memiliki risiko tinggi terjadinya hipotestosteron. Temuan bahwa obesitas mengganggu kadar testosteron sementara kadar testosteron yang rendah meningkatkan deposisi lemak disebut sebagai hipotesis *hypogonadal-obesity cycle* oleh Cohen. Testosteron dikonversi menjadi 17β oestradiol (E2) oleh aktivitas enzim aromatase di jaringan adiposa. Oleh karena itu, dengan tingginya ekspresi adiposa maka akan meningkatkan konversi oleh *aromatase* sehingga terjadi reduksi kadar testosteron. Turunnya kadar testosteron meningkatkan jumlah adiposa dan deposisi lemak yang perlahan-lahan akan menurunkan kadar testosteron. Aktivitas *aromatase* yang berlebihan akibat peningkatan jumlah adiposa sehingga akan menyebabkan supresi sekresi testosteron oleh gonadotropin yang akan memicu progresifitas menuju hipotestosteron.

Hubungan antara Hipotestosteron dengan Resistensi Insulin

Masih sedikit data yang diketahui mengenai interaksi antara kadar testosteron dengan sensitivitas insulin pada pria. Beberapa studi menunjukkan bahwa terdapat hubungan terbalik antara testosteron dan

kadar insulin puasa pada pria secara independen. Hubungan antara defisiensi testosteron dan diabetes juga ditunjukkan dengan studi bahwa pria dengan diabetes tipe 2 memiliki kadar testosteron yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol non-diabetes. Sebuah studi menunjukkan bahwa kadar testosteron berkorelasi tidak hanya dengan sensitivitas insulin tapi juga fungsi mitokondria yang menunjukkan bahwa testosteron mungkin memodulasi sensitivitas insulin pada pria. Pada pria, kadar testosteron yang rendah menjadi faktor predisposisi obesitas sentral dan perkembangan menuju sindroma metabolik dan diabetes mellitus tipe 2.

Gambar 3 menunjukkan hubungan antara hipotestosteron dengan resistensi insulin. Rendahnya kadar testosteron menstimulasi peningkatan adiposit. Jaringan adiposit mengandung kadar *aromatase* yang tinggi, yang kemudian menurunkan konsentrasi testosteron melalui perubahannya menjadi estradiol. Estradiol memberikan umpan balik negatif pada hipotalamus hipofisis, sehingga terjadi penurunan produksi testosteron oleh sel Leydig. Peningkatan jaringan adiposit akan meningkatkan resistensi insulin, yang secara negatif mempengaruhi sel Leydig. Akibat pelepasan adipokin dari adiposit akan terjadi penghambatan pelepasan LH. Leptin, dilepaskan sebagai respon terhadap peningkatan adiposit, juga menghambat pelepasan LH melalui pengaruhnya terhadap *gonadotropin releasing hormone*.



Gambar 3. Hubungan antara Hipotestosteron dengan Resistensi Insulin.
(Sumber: Dandona *et al* (2010))

Dampak Hipotestosteron terhadap Psikis

Beberapa studi menyebutkan bahwa defisiensi testosteron memiliki efek negatif terhadap mood dan gejala depresi. Pria dengan defisiensi testosteron sering terganggu dengan hilang atau berkurangnya libido, disforia, *fatigue*, dan iritabilitas. Gejala-gejala ini biasa didiagnosis sebagai depresi mayor.

Terapi Pengganti Testosteron (*Testosterone Replacement Therapy/ TRT*)

Terapi yang direkomendasikan pada keadaan hipotestosteron (dengan berbagai pertimbangan dan berbagai rekomendasi) adalah terapi pengganti testosteron. Terapi pengganti testosteron hingga saat ini masih kontroversi. *Food and Drug Administration* (FDA) menyatakan kewaspadaan terhadap keamanan penggunaan produk-produk yang mengandung testosteron karena adanya risiko potensial pada sistem kardiovaskuler. Hal ini sehubungan dengan adanya penelitian yang melaporkan peningkatan kejadian kardiovaskuler pada pasien yang menerima terapi testosteron.

Dengan adanya berbagai kontroversi mengenai terapi testosteron hingga saat ini, perlu dipertimbangkan *risk* and *benefit* pemberian terapi. Terapi testosteron sebaiknya dipertimbangkan pada laki-laki dengan gejala yang nyata dari hipotestosteron yang sudah dikonfirmasi dengan pemeriksaan laboratorium. AACE/ACE merekomendasikan TRT terhadap pasien laki-laki dengan gejala hipotestosteron simtomatik yang memiliki kadar testosteron total atau testosteron bebas yang rendah, sekurang-kurangnya dari 2 sampel sebelum jam 10 pagi.

Hingga saat ini belum ada indikasi lain dari terapi testosteron, apakah sebagai profilaks atau bagian dari terapi pengobatan. Tetapi telah banyak penelitian yang mulai menelaah tentang hal ini.

Regimen Terapi Pengganti Testosteron

Terapi pengganti testosteron dapat berupa *injectable testosterone esters*, *transdermal testosterone* (gel atau *patches*), atau testosteron oral. Semua bentuk preparat testosteron ini dapat ditoleransi dengan baik pada dosis yang sesuai (sesuai kebutuhan). Penting bagi pada dokter untuk menyesuaikan dosis sesuai dengan kondisi fisiologis dan kebutuhan pasien, juga jika terdapat efek samping. Berikut adalah preparat yang tersedia:

- Injeksi: 75-100 mg testosteron yang diberikan setiap minggu, atau 150-200 mg diberikan setiap dua minggu.

- *Patch*: satu atau dua preparat testosteron tempel 5 mg, ditempelkan pada malam hari pada kulit tengkuk, paha, atau lengan atas (bukan pada area yang tertekan).
- Gel: 5-10 g gel testosteron digunakan setiap hari.
- Tablet: 80 mg testosteron dikonsumsi secara oral dua kali sehari pada saat makan.

Manfaat Terapi Pengganti Testosteron

Traish A. (2017) melaporkan berbagai keuntungan dari terapi pengganti testosteron terhadap pria dengan hipotestosteron, antara lain :

- Meningkatkan *lean body mass*, menurunkan masa lemak, dan memperbaiki komposisi tubuh.
- Memperbaiki komponen sindroma metabolik, meningkatkan sensitivitas insulin, dan menurunkan resiko diabetes mellitus tipe 2.
- Memperbaiki *bone mass density* (BMD), massa dan kekuatan otot.

Beberapa penelitian telah menyatakan bahwa terapi pengganti testosteron ini dapat meningkatkan kepadatan massa tulang pada pria yang hipotestosteron. Bagaimanapun, penelitian jangka panjang dalam skala besar masih diperlukan untuk menilai apakah kejadian fraktur lebih rendah pada pria dengan *osteoporotic hypogonadal* yang diterapi dengan testosteron.

- Memperbaiki libido dan fungsi seksual.
- Mengurangi gejala saluran kemih bagian bawah.
- Memperbaiki kondisi anemia.
- Menurunkan penyebab mortalitas vaskular terutama terkait sistem kardiovaskuler.
- Peningkatan kadar testosteron (masih dalam rentang normal) pada pria merupakan suatu tanda kondisi kesehatan yang baik dan hal ini juga terkait dengan penurunan risiko kejadian kardiovaskuler. Hal ini mengisyaratkan bahwa kadar testosteron yang tinggi (bahkan yang dalam rentang normalpun) memiliki efek kardioprotektif.
- Memperbaiki mood dan gejala depresi dan meningkatkan kualitas hidup.

Menurut Haider A. (2016) pemberian terapi pengganti testosteron efektif pada laki-laki dengan hipotestosteron dan riwayat penyakit kardiovaskular untuk mencapai perbaikan dari parameter antropometri dan fungsi kardiometabolik tanpa adanya laporan peningkatan kejadian kardiovaskular. Efek pemberian testosteron terhadap sensitivitas insulin pada pria masih belum jelas, beberapa studi menunjukkan perbaikan.

Efek Samping Terapi Pengganti Testosteron

Beberapa hal yang sudah diketahui berhubungan erat dengan terapi pengganti testosteron adalah eritrositosis, jerawat dan kulit berminyak. Efek lainnya yang jarang terjadi adalah ginekomastia, kebutakan pada pria (familial), memburuknya gejala *benign prostate hyperplasia*, memburuknya *obstructive sleep apnea*, retensi cairan, pertumbuhan *pre-existing prostate cancer*, dan pertumbuhan kanker payudara. Efek retensi cairan dari terapi ini terutama terjadi pada pasien dengan gagal jantung berat, atau penyakit hati, atau pada pasien-pasien usia lanjut sehingga pada kondisi seperti ini perlu dipertimbangkan penyesuaian dosis dan terapi diuretik.

Grech *et al* (2014) menyatakan bahwa efek samping dari terapi testosteron jangka panjang masih belum diketahui sepenuhnya. Berbagai bukti ada yang mengemukakan bahwa TRT ini justru meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler. Tetapi penelitian mengenai hal ini masih terbatas. Walaupun TRT dapat menyebabkan peningkatan kadar PSA pada sebagian pria, tetapi tidak terdapat bukti adanya peningkatan risiko keganasan prostat dengan terapi hormon ini. Dengan demikian, diperlukan penelitian lebih lanjut dalam skala besar mengenai efek samping TRT terutama terkait dengan sistem kardiovaskuler.

Pemantauan pada Terapi Pengganti Testosteron

Terhadap semua pasien yang akan mendapat terapi pengganti testosteron, harus dilakukan pemeriksaan *digital rectal toucher* (DRE) dan pemeriksaan kadar PSA. Hal ini adalah untuk menyingkirkan kemungkinan adanya keganasan prostat. Pemeriksaan ini diulangi setelah 3 bulan, dan kemudian disesuaikan

dengan panduan skrining keganasan prostat. Kadar testosteron sebaiknya diperiksa 2 sampai 3 bulan setelah awal terapi. Kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan setiap tahunnya untuk menilai apakah gejala membaik atau apakah pasien mengalami efek samping terapi. Pemeriksaan kadar hematokrit juga harus dipantau setelah 3 bulan, kemudian diperiksa setiap tahunnya. Jika kadar hematokrit lebih dari 53%, hentikan terapi sampai kadar hematokrit menurun hingga rentang nilai normal. Jika pada pemeriksaan kadar eritrosit ditemukan adanya eritrositosis, pada pemberian terapi hormon IM dapat dilakukan beberapa tindakan yaitu penurunan dosis, atau pemendekan interval pemberian terapi dengan dosis yang lebih rendah sehingga total dosis terapi perbulan tetap dapat dipertahankan, atau penggantian preparat terapi (menjadi non-IM). Pemeriksaan *bone mineral density* (BMD) pada daerah lumbal atau leher femur (atau keduanya) setelah 1 hingga 2 tahun terapi testosteron pada pasien dengan riwayat osteoporosis atau fraktur sebelumnya dianjurkan.

Disamping memantau kemungkinan efek samping yang dapat terjadi akibat terapi hormonal ini, juga perlu dipantau kadar testosteron dalam darah untuk penyesuaian dosis. Pemantauan kadar testosteron dalam darah ini tergantung preparat hormon yang diberikan:

- Injeksi: pemeriksaan kadar testosteron serum dilakukan diantara waktu injeksi. Penyesuaian dosis dilakukan untuk mencapai kadar testosteron dalam rentang normal.
- *Patch transdermal*: pemeriksaan kadar testosteron serum dilakukan 2 hingga 12 jam setelah penempelan *pacth*. Penyesuaian dosis dilakukan untuk mencapai kadar testosteron dalam rentang normal.
- Gel transdermal: pemeriksaan kadar testosteron serum setelah pasien selesai diterapi, sekurang-kurangnya 1 minggu. Penyesuaian dosis dilakukan untuk mencapai kadar testosteron dalam rentang normal.
- Oral: pemeriksaan kadar testosteron serum dilakukan 3 sampai 5 jam setelah makan. Penyesuaian dosis dilakukan untuk mencapai kadar testosteron dalam rentang normal.

Kesimpulan

- a. Testosteron memainkan peran penting pada kesehatan pria.
- b. Defisiensi testosteron yang dapat mempengaruhi kualitas hidup.
- c. Pemberian terapi pengganti testosteron perlu dinilai *risk and benefit*.

Saran

Terapi testosteron sebaiknya dipertimbangkan pada laki-laki dengan gejala yang nyata dan sudah dikonfirmasi dengan pemeriksaan laboratorium.

DAFTAR PUSTAKA

1. Traish A. Benefits and health implications of testosterone therapy in men with testosterone deficiency. *Sexual Medicine Review*.2018;6:86–105.
2. Coates L. GnRH blockers : a changing paradigm in the management of prostate cancer. *International Journal of Urological Nursing*.2010;3(3):85–92.
3. Akmal M. Androgen dihidrotestosteron and its role in male reproductive sistem. *Veterina Medika*.2017;10(1):119–26.
4. Kelly D and Jones T. Testosteron: a metabolik hormon in health and disease. *Journal of Endocrinology*.2013;217:25–45.
5. Haider A, Yassin A, Haider K. Men with testosteron deficiency and history of cardiovascular disease benefit from long-term testosteron therapy: observational, real life data from a registry study. *Dovepress*.2016;12:251–61.
6. Dohle G, Arves S, Jones T, Kliesch S, Punab M. Guidelines on male hypogonadism. *European Association of Urology*.2015:5–12.
7. Petak S. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patient. *Endocrine Practice*.2002;8(6):439–50.
8. Bebb R. Testosteron deficiency: practical guideline for diagnosis and treatment. *BC Medical Journal*.2011;53(9):475–8.
9. Durdiakova J, Ostatnikova D, Celec P. Testosteron and its metabolites-modulators of brain functions. *Acta Neurobiol Exp*.2011;71:434–54.

10. Fraietta R, Zylberstejn D, Sandro C, Esteves. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics*.2013;68(1):81–8.
11. Elagizi A, Kohler T, Lavie C. Testosterone and cardiovascular health. *Mayo Clinic*. 2017;93(1):83–100.
12. Dandona P, Rosenberg. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. USA: Blackwell Publishing. 2010; 64(6):682–96.
13. Bebb R. Testosterone deficiency: practical guidelines for diagnosis and treatment. *Bcmj*. 2011;53:474–8.
14. Grech A, Breck J, Heidelbaugh J. Adverse effects of testosterone replacement therapy; an update on the evidence and controversy. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(5):190–200.