



Terapi Penggantian *Testosterone* pada Hipogonadisme Onset Lambat

Della Sulamita Mahendro

Dokter Umum, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Testosterone adalah hormon seks yang berperan penting dalam berbagai fungsi fisiologis pada pria, termasuk pengaturan libido, massa otot, komposisi lemak, serta kesehatan tulang. Hipogonadisme onset lambat yang banyak terjadi pada pria lanjut usia, mencerminkan penurunan kadar *testosterone* terkait usia, dapat berhubungan dengan penyakit kronis serta adipositas. Diagnosis memerlukan evaluasi menyeluruh meliputi gejala klinis dan pemeriksaan kadar *testosterone* serum pagi hari secara berulang. Terapi penggantian *testosterone* (*testosterone replacement therapy*/TRT) merupakan pendekatan pengobatan umum untuk hipogonadisme yang bergejala dengan pilihan sediaan termasuk oral, intramuskular, transdermal, subdermal, dan nasal. Namun, TRT memiliki kontraindikasi, terutama pada pria dengan kanker prostat aktif, hematokrit tinggi, atau penyakit kardiovaskular tertentu. Pemantauan terapi yang tepat diperlukan untuk evaluasi efektivitas terapi, mengoptimalkan dosis, serta mendeteksi efek samping seperti polisitemia atau peningkatan PSA. Tujuan utama TRT pada pria dengan defisiensi *testosterone* adalah mengembalikan kadar *testosterone* ke rentang fisiologis guna memperbaiki fungsi seksual, kekuatan otot, dan kualitas hidup pada pria dengan hipogonadisme.

Kata Kunci: Hipogonadisme, terapi penggantian *testosterone*, *testosterone*, TRT.

ABSTRACT

Testosterone is a sex hormone that plays a critical role in various physiological functions in men, including regulating libido, muscle mass, fat composition, and bone health. Late-onset hypogonadism, which commonly occurs in older men, reflects age-related declines in testosterone levels and can be associated with chronic disease and adiposity. Diagnosis requires a comprehensive evaluation, including clinical symptoms and repeated morning serum testosterone levels. Testosterone replacement therapy (TRT) is a common treatment approach for symptomatic hypogonadism, with dosage options including oral, intramuscular, transdermal, subdermal, and nasal. However, TRT has contraindications, particularly in men with active prostate cancer, high hematocrit, or certain cardiovascular diseases. Appropriate monitoring of therapy is necessary to evaluate the effectiveness of therapy, optimize dosage, and detect side effects such as polycythemia or elevated PSA. The primary goal of TRT in men with testosterone deficiency is to restore testosterone levels to the physiological range to improve sexual function, muscle strength, and quality of life in men with hypogonadism. **Della Sulamita Mahendro. Testosterone Replacement Therapy in Late-Onset Hypogonadism.**

Keywords: Hypogonadism, testosterone replacement therapy, testosterone, TRT.

DOI: <https://10.55175/cdk.v53i01.1654>



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Testosterone adalah hormon seks yang memiliki peran penting. Pada pria, hormon ini diyakini mengatur dorongan seksual (libido), massa tulang, distribusi lemak, massa dan kekuatan otot, serta produksi sel darah merah dan sperma. Sebagian kecil *testosterone* yang beredar dalam darah diubah menjadi estradiol, suatu bentuk estrogen.¹ Kadar

testosterone diketahui menurun seiring bertambahnya usia. Hipogonadisme adalah kondisi klinis dengan kadar *testosterone* serum rendah ditemukan bersamaan dengan tanda-tanda dan gejala tertentu. Gejala tersebut dapat mencakup penurunan libido, kelelahan, depresi, penurunan massa otot, dan osteoporosis, yang semuanya disebabkan oleh kekurangan hormon

testosterone.² Studi Baltimore Longitudinal Study of Aging melaporkan bahwa insiden hipogonadisme adalah 20% pada pria di atas usia 60 tahun, 30% pada pria di atas usia 70 tahun, dan 50% pada pria di atas usia 80 tahun.³ Terapi penggantian *testosterone*/*testosterone replacement therapy* (TRT) umum digunakan untuk pria dengan hipogonadisme yang bergejala. TRT dikontraindikasikan pada

Alamat Korespondensi della.sulamita@hotmail.com



pria yang memiliki kanker prostat dan kanker payudara yang belum diobati. Pria yang menjalani TRT perlu dipantau secara teratur untuk mengidentifikasi efek samping, seperti polisitemia (peningkatan jumlah sel darah merah), edema perifer, serta gangguan fungsi jantung dan hati.³

FUNGSI TESTOSTERONE

Testosterone adalah hormon yang berperan penting dalam metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein; testosterone memiliki pengaruh besar terhadap komposisi lemak tubuh dan massa otot pada pria.⁴ *Physical frailty* adalah kondisi klinis yang ditandai dengan penurunan kekuatan otot, fungsi fisik terganggu, dan kualitas hidup menurun. Penurunan kadar testosterone seiring usia sering dikaitkan dengan kejadian ini. Studi acak dan *double-blind* pada kelompok yang menggunakan testosterone menunjukkan peningkatan kekuatan otot, peningkatan massa tubuh tanpa lemak, penurunan massa lemak, dan perbaikan fungsi fisik serta kualitas hidup.⁵

Testosterone diperlukan untuk inisiasi dan mempertahankan spermatogenesis; produksi sperma matang/*mature* sangat bergantung pada aksi androgen dalam testis. Oleh karena itu, dalam kondisi tidak adanya testosterone, atau reseptornya, spermatogenesis tidak melewati tahap meiosis dan mengakibatkan infertilitas pada pria. Pada pria, sel Leydig bertanggung jawab untuk memproduksi testosterone setelah distimulasi oleh hormon

luteinizing (LH), hormon glikoprotein yang disekresikan dari kelenjar pituitari sebagai respons terhadap pelepasan pulsatif *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) dari hipotalamus.⁶ Testosterone sering dianggap dan disebut sebagai hormon seks pria, namun sebenarnya, hormon ini mengatur dorongan seksual dan banyak proses lainnya pada pria ataupun wanita. Plasma wanita sehat juga mengandung testosterone sekitar 10 lebih rendah daripada pria dewasa, tetapi wanita lebih sensitif terhadap hormon testosterone.⁷

Testosterone berperan penting dalam perilaku dominan pria yang dapat muncul sebagai perilaku agresif, serta perilaku antisosial. Penelitian pada hewan pengerat menunjukkan bahwa testosterone menyebabkan perilaku agresif terhadap sesama spesies. Hormon ini juga memengaruhi fungsi otonom, emosional, motivasi, dan kognitif.⁸ Kemampuan kognitif pria dan wanita berbeda karena pengaruh hormon seks, terutama testosterone. Pria umumnya lebih unggul dalam logika dan matematika abstrak, sedangkan wanita lebih unggul dalam empati kognitif dan komunikasi verbal dan kecerdasan emosional.⁹ Penurunan kadar testosterone seiring penuaan pada pria dikaitkan dengan penurunan kognitif dan risiko demensia.¹⁰ Peran testosterone bagi tubuh tercantum pada **gambar**.

HIPOGONADISME ONSET LAMBAT

Menopause adalah berhentinya menstruasi yang disebabkan oleh kegagalan ovarium,

disertai gejala khas seperti *hot flushes*, atrofi kulit, dan saluran reproduksi, serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, gangguan kognitif, dan osteoporosis. Literatur endokrinologi, urologi, dan geriatrik menunjukkan adanya kemungkinan kondisi yang setara pada pria, yang dikenal dengan istilah seperti "*male climacteric*," "*andropause*," "*viropause*," dan "*low-testosterone syndrome*".¹¹ Penurunan kadar testosterone terkait usia terjadi karena penurunan produksi testosterone oleh testis akibat gangguan pada seluruh tingkat *hypothalamic-pituitary-testicular axis*.^{12,13} Beberapa mekanisme berkontribusi terhadap penurunan kadar testosterone, termasuk penurunan sekresi GnRH, sekresi LH oleh kelenjar pituitari yang menjadi tidak teratur dan tidak sinkron, serta respons sel Leydig terhadap stimulasi LH yang berkurang. Selain itu, ritme diurnal sekresi testosterone melemah seiring bertambahnya usia.¹⁴

Beberapa studi menunjukkan bahwa setelah mencapai puncaknya pada dekade kedua dan ketiga kehidupan, konsentrasi serum testosterone menurun bertahap dengan laju sekitar 1% setiap tahun.¹⁴ Berdasarkan data European Male Aging Study, prevalensi total testosterone di bawah 230 ng/dL (8 nmol/L) disertai gejala seksual adalah 3,2% pada pria berusia 60–69 tahun dan 5,1% pada pria berusia 70–79 tahun.¹⁵ Laju penurunan testosterone terkait usia lebih besar pada pria dengan penyakit kronis dan adipositas dibandingkan dengan pria sehat yang tidak

Fungsi Seksual:

- Regulasi pembentukan penis dan skrotum
- Stimulasi prostat dan genital saat pubertas
- Mempengaruhi kebiasaan seksual
- Mempertahankan keinginan seksual, pembentukan sperma, dan fertilitas

Pikiran:

- Membantu menjaga perasaan kesejahteraan
- Mempengaruhi kemampuan kognitif
 - ↓ Kemampuan verbal
 - ↑ Orientasi spasial, rotasi mental
- Memodulasi suasana hati dan perilaku
 - ↑ Agresi
 - ↓ Kecemasan
 - ↓ Depresi



TESTOSTERONE

Tubuh:

- Membantu menjaga kesehatan tubuh
- Merangsang pertumbuhan otot
- Merangsang pertumbuhan rambut janggut, dada, dan ketiak
- Menginduksi pola kebotakan khas pria
- Mempengaruhi suara pria

Gambar. Peran testosterone bagi tubuh.⁷



obesitas. Komorbiditas dan adipositas adalah penyumbang utama defisiensi *testosterone* pada pria lanjut usia.^{13,16}

Istilah hipogonadisme onset lambat mencerminkan penurunan konsentrasi *testosterone* terkait usia disertai sindrom gejala dan tanda yang mirip dengan yang diamati pada pria hipogonadisme klasik. Penurunan kadar *testosterone* terkait usia ditandai dengan gejala seksual seperti penurunan hasrat seksual, ereksi buruk, dan berkurangnya ereksi pagi hari. Kadar *testosterone* rendah juga terkait dengan hilangnya massa otot, kekuatan otot, serta penurunan kinerja fisik, kelemahan, dan keterbatasan mobilitas. Selain itu, kadar *testosterone* total dan *bioavailability* rendah berkaitan dengan penurunan densitas mineral tulang, geometri tulang, dan kualitas tulang, sehingga meningkatkan risiko osteoporosis dan patah tulang pada pria tua.¹⁴ Tanda dan gejala klinis pada kondisi defisiensi *testosterone* tampak pada **Tabel**.

Dalam studi observasional, kadar *testosterone* rendah dikaitkan dengan peningkatan mortalitas akibat segala penyebab dan mortalitas kardiovaskular. Proses penuaan juga berkaitan dengan penurunan kognitif dan peningkatan risiko penyakit Alzheimer (AD). *Testosterone* berfungsi sebagai regulator negatif terhadap akumulasi A β amyloid endogen di otak melalui berbagai mekanisme.^{17,18}

TERAPI PENGANTIAN *TESTOSTERONE* (TRT)

Evaluasi hipogonadisme harus melalui riwayat medis, pemeriksaan fisik, dan hasil laboratorium. Diagnosis hipogonadisme onset lambat pada usia tua, lebih sulit karena gejala nonspesifik seperti pada banyak penyakit lain pada lanjut usia. Meskipun kuesioner telah dikembangkan untuk membantu diagnosis hipogonadisme onset lambat pada usia tua, tetap dibutuhkan konfirmasi tes laboratorium. Pengukuran konsentrasi *testosterone* total serum adalah tes lini pertama yang paling

umum digunakan untuk diagnosis biokimia hipogonadisme.²⁰ Pada pria berusia 40–79 tahun, ambang batas *testosterone* total adalah 8 nmol/L untuk frekuensi seksual yang menurun, 8,5 nmol/L untuk disfungsi ereksi, 11 nmol/L untuk frekuensi ereksi pagi yang berkurang, dan 13 nmol/L untuk vigor yang menurun.¹⁹ Prediktor terkuat hipogonadisme pada kelompok usia ini adalah 3 gejala seksual (keinginan seksual menurun, ereksi pagi lemah, dan disfungsi ereksi) serta kadar *testosterone* total di bawah 8 nmol/L atau kadar *testosterone* serum 8–11 nmol/L dengan kadar *testosterone* bebas < 220 pmol/L. Hasil ini berdasarkan pemeriksaan sampel serum yang diambil di pagi hari, saat kadar rata-rata tertinggi.¹⁹

TRT bertujuan untuk mengembalikan kadar *testosterone* ke rentang fisiologis pada pria dengan kadar *testosterone* serum konsisten rendah dan gejala defisiensi androgen terkait. Tujuan pengobatan *testosterone* adalah untuk mengembalikan fungsi-fungsi yang fisiologis tergantung androgen dan meningkatkan kualitas hidup, seperti fungsi seksual, kekuatan otot, dan kepadatan mineral tulang.¹⁹ Menurut World Health Organization, sesuai *Guidelines for Use of Androgens in Men* (1992) TRT yang ideal harus menawarkan: keamanan, efektivitas, nilai ekonomis, kenyamanan, profil pelepasan yang baik, fleksibilitas dosis, dan normalisasi kadar *testosterone* yang efektif.²¹ Terapi *testosterone* yang ideal juga harus menggantikan *testosterone* hingga mencapai kadar fisiologis dengan menggunakan *testosterone* alami (tidak dimodifikasi).²⁰ Studi *The Testosterone Trials* (TTrials) terdiri dari tujuh *placebo-controlled trial* TRT pada 788 pria lanjut usia yang tinggal di panti dan secara acak dibagi menjadi 2 kelompok, menerima gel plasebo atau gel *testosterone* selama 1 tahun. TRT dikaitkan dengan peningkatan yang lebih baik dalam hal aktivitas seksual secara keseluruhan, hasrat seksual, fungsi ereksi, dan kepuasan terhadap pengalaman seksual dibandingkan plasebo. Pengobatan *testosterone* juga meningkatkan frekuensi dan durasi *sleep-entrained penile erections*, meningkatkan massa otot rangka, kekuatan *voluntary* maksimal otot besar ekstremitas atas dan bawah, serta kekuatan kaki pada pria muda ataupun yang lebih tua.¹⁴

Tabel. Tanda dan gejala klinis pada kondisi defisiensi *testosterone*.¹⁹

Gejala Klinis dan Tanda Defisiensi Androgen:
Volume testis berkurang
Infertilitas pada pria
Penurunan rambut tubuh
Ginekomastia
Penurunan massa tubuh tanpa lemak dan kekuatan otot
Obesitas visceral
Sindrom metabolik
Resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2
Penurunan kepadatan mineral tulang (osteoporosis)
Anemia ringan
Gejala Seksual:
Penurunan keinginan dan aktivitas seksual
Disfungsi ereksi
Ereksi malam berkurang
Gejala Kognitif dan Psikovegetatif:
Hot flushes
Perubahan suasana hati, kelelahan, dan kemarahan
Gangguan tidur
Depresi
Penurunan fungsi kognitif



SEDIAAN TRT

Tujuan utama TRT adalah untuk mengembalikan kadar serum *testosterone* ke tingkat normal, menghindari konsentrasi yang terlalu tinggi (suprafisiologis) atau terlalu rendah (subnormal), dan meredakan gejala klinis kekurangan androgen.²¹ Hal ini paling baik dicapai dengan menggunakan *testosterone* alami, bukan androgen sintesis, karena aksi androgen hanya dapat tercapai setelah *testosterone* diubah menjadi estradiol melalui aromatisasi dan menjadi *dihydrotestosterone* (DHT) melalui 5α -reduksi.²⁰ Pemberian *testosterone* sintesis akan menekan LH dari kelenjar pituitari yang mengakibatkan penurunan produksi hormon endogen dan penurunan signifikan *testosterone* intratestikular endogen. Penurunan *testosterone* intratestikular ini mengakibatkan rendahnya stimulasi spermatogenesis yang dapat menyebabkan infertilitas pada pria.²² Saat ini, tersedia sediaan oral, bukal, intramuskular, transdermal, subdermal, dan nasal.²³

Testosterone Oral

Secara historis, pemberian *testosterone* fisiologis secara oral terbukti tidak berhasil karena metabolisme tahap pertama yang ekstensif di hati, meskipun penyerapan di saluran pencernaan cukup baik. Dosis suprafisiologis diperlukan untuk mengatasi masalah ini dan memungkinkan *testosterone* yang terukur di serum.²⁴ Alkilasi *testosterone* pada karbon 17α menghasilkan 17α -methyl*testosterone*, yang mampu melewati metabolisme tahap pertama, tetapi modifikasi ini menyebabkan toksisitas hati yang signifikan dan penurunan kadar kolesterol HDL.²⁵ Esterifikasi pada karbon 17β menghasilkan *testosterone undecanoate* (TU), yang diserap melalui sistem limfatik dan melewati degradasi di hati. Formulasi memiliki bioavailabilitas rendah, serta efek samping gastrointestinal dan hati.²⁴ Saat ini, sediaan *testosterone* oral tidak digunakan untuk TRT di Amerika Serikat karena efek samping tersebut.

Testosterone Bukal

Rute administrasi bukal untuk TRT pertama kali disetujui oleh FDA Amerika Serikat pada tahun 2003. Tablet mukoadhesif diletakkan di gusi, melepaskan *testosterone* secara terkontrol dan berkelanjutan saat sistem bukal terhidrasi. *Testosterone* diserap langsung ke

sirkulasi sistemik, melewati hati, sehingga menghindari metabolisme tahap pertama dan meningkatkan bioavailabilitas. Setiap tablet mengandung 30 mg *testosterone* digunakan setiap 12 jam. Pemberian sediaan bukal meniru ritme sirkadian fisiologis *testosterone*, kadar serum meningkat cepat setelah pemberian dan mencapai puncak pada dosis kedua tanpa akumulasi seiring waktu.²⁴ Dalam uji coba fase III *testosterone* bukal pada 82 pria selama 12 minggu, kadar *testosterone* rata-rata meningkat dari baseline 149 ± 88 ng/dL dan bertahan antara 580–700 ng/dL sepanjang periode terapi. *Testosterone* bukal diketahui dapat ditoleransi dengan baik dalam uji klinis hingga 12 bulan, dengan efek samping paling umum terkait gusi, seperti iritasi, peradangan, atau gingivitis pada sekitar 18% subjek.²⁶ Studi selama 14 hari menunjukkan bahwa sistem bukal menghasilkan kadar *testosterone* steady-state yang sebanding dengan gel *testosterone*.²⁷ Keuntungan *testosterone* bukal termasuk administrasi noninvasif dengan risiko minimal transfer sekunder ke wanita.

Testosterone Intramuskular

Injeksi intramuskular *testosterone* ester adalah bentuk TRT yang paling umum digunakan. Preparasi IM telah digunakan sejak tahun 1950-an. *Testosterone* alami memiliki waktu paruh sekitar 10 menit ketika disuntikkan.²³ Esterifikasi *testosterone* pada grup 17β -hidroksil meningkatkan kelarutan lipid dari molekul-molekul, memungkinkan penggunaannya sebagai injeksi jangka panjang. Efek meningkat seiring panjang rantai ester; berbagai produk ester *testosterone* memiliki waktu paruh biologis berbeda dengan durasi aksi bervariasi.²⁴ Sediaan IM yang disetujui untuk TRT adalah *testosterone cypionate* (TC), *testosterone enanthate* (TE), *testosterone propionate* (TP), dan *testosterone undecanoate* (TU).²³ TP memerlukan pemberian setiap 2–3 hari, TE dan TC memerlukan injeksi setiap 2–3 minggu dan TU memerlukan injeksi setiap 12 minggu. Baru-baru ini, *testosterone buciclate* telah dikembangkan sebagai injeksi intramuskular jangka panjang. *Testosterone buciclate* terbukti efektif pada interval dosis 12–16 minggu.²⁰ Injeksi intramuskular bersifat invasif dan dapat tidak nyaman bagi pasien, meskipun biasanya dapat ditoleransi dengan baik. Meskipun persiapan injeksi umumnya dianggap sangat aman, *pulmonary*

oil micro-embolism (POME), yang ditandai dengan gejala pernapasan singkat seperti batuk, dorongan untuk batuk, dan sesak napas segera setelah injeksi, telah diamati pada 1,5% setelah injeksi TE.^{23,24,28}

Testosterone Transdermal

Patch testosterone transdermal, diperkenalkan pada awal 1990-an, meningkatkan kadar *testosterone* ke dalam kisaran normal dan meniru ritme sirkadian alami kadar *testosterone*. Awalnya, *patch* skrotal dikembangkan, memanfaatkan penyerapan cepat melalui kulit skrotum yang kaya vaskularisasi. *Patch* ini diaplikasikan pada skrotum yang sudah dicukur setiap hari dan dapat memberikan kadar *dihydrotestosterone* (DHT) suprafisiologis karena aktivitas 5α -reduktase pada kulit skrotum. Belakangan, *patch* non-skrotal dikembangkan yang diaplikasikan sekali sehari.²⁰ *Patch testosterone* tersedia dalam formulasi 2 atau 4 mg/hari. Dosis awal yang direkomendasikan adalah satu *patch* 4 mg/hari diaplikasikan setiap 24 jam pada malam hari di punggung, perut, lengan atas, atau paha. Lokasi harus dirotasi dan tidak boleh digunakan kembali sebelum 7 hari. Dua minggu setelah memulai terapi, kadar *testosterone* serum diukur, jika kadar < 400 ng/dL, dosis ditingkatkan menjadi 6 mg/hari, jika kadar > 930 ng/dL dosis diturunkan menjadi 2 mg/hari.²³ Dalam studi multisenter, acak, dan paralel selama 24 minggu, *patch* non-skrotal dibandingkan dengan suntikan *testosterone enanthate* intramuskular (IM). Hasilnya, *patch* non-skrotal dan *testosterone enanthate* IM sama-sama efektif dan dapat ditoleransi dengan baik untuk menggantikan *testosterone* pada pria hipogonadal. Meskipun *testosterone enanthate* IM menawarkan kenyamanan dengan frekuensi pemberian yang lebih jarang, kadar dan profil hormon seks yang lebih fisiologis yang dicapai dengan *patch* non-skrotal memberikan keuntungan, seperti meminimalkan stimulasi eritropoiesis yang berlebihan, mencegah/meredakan ginekomastia, aplikasi non-invasif, mudah, efek cepat hilang setelah *patch* dilepas, serta pola sirkadian *testosterone* yang normal.²⁹

Sejak tahun 2002, beberapa gel dan cairan *testosterone* dikembangkan untuk TRT transdermal. Area yang direkomendasikan untuk aplikasi adalah area yang tertutup pakaian untuk meminimalkan transfer



testosterone ke orang lain melalui sentuhan. Dosis awal yang direkomendasikan adalah 50 mg secara topikal sekali sehari di pagi hari. Sesuai kadar serum testosterone, dosis dapat ditingkatkan 25 mg hingga 100 mg testosterone per hari. Efek samping yang paling umum adalah *acne* dan reaksi lokal, serta peningkatan kadar *prostate-specific antigen* (PSA). Keuntungan potensial *gel* dan cairan testosterone transdermal meliputi kemudahan aplikasi, iritasi kulit yang lebih sedikit dibandingkan *patch*, tingkat serum testosterone yang lebih konsisten dibandingkan formulasi lain, seperti testosterone intramuskular.²⁴

Testosterone Subdermal

Pelet testosterone terdiri dari testosterone kristal dibuat melalui pencetakan suhu tinggi, dirancang untuk pelepasan konsisten dan berkepanjangan, dikembangkan pada tahun 1940-an. Penyerapan terjadi melalui erosi permukaan pelet secara merata sesuai kelarutan testosterone dalam cairan ekstraseluler. Dosis bervariasi berdasarkan usia pasien dan diagnosis, serta disesuaikan dengan respons pasien. Rekomendasi umum adalah 150 hingga 450 mg diimplantasikan di area pinggul atau area berlemak lainnya setiap 3 hingga 6 bulan. Pelet testosterone tersedia dalam sediaan 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg, dan 50 mg, serta 75 mg.²⁴ Dalam studi klinis acak, 43 pria hipogonadisme primer atau sekunder menerima masing-masing regimen: 100 mg x 6 pelet, 200 mg x 3 pelet, atau 200 mg x 6 pelet. Setiap regimen dipisahkan oleh setidaknya 6 bulan. Kadar serum memuncak sekitar 1 bulan dan bertahan dalam kisaran normal selama 4 hingga 5 bulan dengan dosis 600 mg dan selama 6 bulan dengan dosis 1.200 mg.³⁰ Efek samping paling umum adalah ekstrusi pelet, infeksi di lokasi, perdarahan, dan fibrosis di tempat penyisipan. Keuntungan penggunaan pelet termasuk frekuensi dosis yang jarang, kepatuhan terjamin, dan tidak adanya risiko transfer. Namun, administrasi bersifat invasif karena memerlukan insisi kulit dan anestesi lokal.

Testosterone Nasal

Produk terbaru TRT adalah *gel* hidung, yang mendapat persetujuan FDA Amerika Serikat pada tahun 2014. Setiap pompa mengeluarkan 5,5 mg testosterone, dosis

yang direkomendasikan adalah 2 kali pompa (1 kali penyemprotan per lubang hidung) 3 kali sehari, pemberian diberi jarak selama 6 hingga 8 jam dengan total dosis harian 33 mg. Penyerapan terjadi melalui mukosa hidung, menghindari metabolisme lintasan pertama di hati, dan kadar maksimum (C_{max}) tercapai dalam 40 menit setelah pemberian.²³ Dalam uji klinis fase III pada 306 pria hipogonadal selama 90 hari, 90% mencapai konsentrasi testosterone serum dalam kisaran fisiologis normal dengan rata-rata kadar 421 ng/dL, 10% lainnya tetap subterapeutik. Efek samping pada lebih dari 3% subjek termasuk peningkatan PSA, nyeri kepala, rinore, mimisan, infeksi saluran pernapasan atas, sinusitis, dan bronkitis.³¹

KONTRAINDIKASI TRT

Pengobatan testosterone dikontraindikasikan pada kanker prostat metastatik dan kanker payudara. Hiperplasia prostat jinak bukan kontraindikasi, kecuali jika International Prostate Symptom Score (IPSS) lebih dari 21.³² Testosterone tidak boleh diberikan kepada pria dengan hematokrit dasar lebih dari 50%, *sleep apnea* derajat berat yang tidak diobati, gagal jantung kongestif kelas III atau IV, atau riwayat infark miokard, stroke, atau operasi revaskularisasi koroner dalam 4 bulan terakhir. Testosterone juga tidak boleh diresepkan untuk pria yang berencana memiliki anak dalam waktu dekat.¹⁴

PEMANTAUAN TRT

Pengobatan testosterone pada pria usia lanjut dengan defisiensi testosterone harus disertai dengan rencana pemantauan yang terstandarisasi. Endocrine Society merekomendasikan evaluasi setiap 3 hingga 6 bulan dan kemudian setiap tahun setelahnya untuk menilai efektivitas pengobatan, tingkat testosterone selama pengobatan, deteksi efek samping, serta pengukuran hematokrit dan kadar PSA.³³ Waktu respons TRT bervariasi. Peningkatan energi dan fungsi seksual, serta peningkatan massa tanpa lemak, volume prostat, dan eritropoiesis, terjadi dalam 3 hingga 6 bulan pertama. Namun, efek penuh pada kepadatan mineral tulang (BMD) tidak tercapai hingga 24 bulan. Jika gejala atau kondisi tidak membaik dalam periode waktu yang diharapkan (misalnya, perbaikan energi, libido, atau hemoglobin dalam 6 bulan, atau BMD dalam 2 tahun), harus dipertimbangkan

penghentian pengobatan.³⁴

Hampir semua studi TRT pada pria hipogonadisme menunjukkan peningkatan signifikan kadar hematokrit, yang disebabkan oleh stimulasi eritropoiesis. Hal ini berpotensi menyebabkan gejala hiperviskositas, terutama pada pasien usia lanjut. Jika kadar hemoglobin dan hematokrit menjadi tinggi abnormal, dosis testosterone harus dikurangi atau dihentikan sementara hingga hematokrit kembali normal.²⁰ Setelah memulai TRT, kadar PSA juga harus dievaluasi setiap 3 bulan dan setiap tahun berikutnya. Pria hipogonadisme memiliki kadar PSA yang lebih rendah dibandingkan pria eugonadal, dan kadar PSA biasanya meningkat setelah memulai TRT. Rata-rata peningkatan PSA setelah memulai TRT adalah 0,3 ng/mL pada pria hipogonadal muda dan 0,44 ng/mL pada pria yang lebih tua. Kadar PSA di atas 4 ng/mL terkait dengan peningkatan risiko kanker prostat dan harus dievaluasi. Endocrine Society menyarankan konsultasi urologi pada pria yang menerima TRT jika: (a) PSA meningkat lebih dari 1,4 ng/mL dalam 12 bulan pertama pengobatan, (b) PSA di atas 4 ng/mL terkonfirmasi, atau (c) terdapat kelainan prostat yang terdeteksi pada pemeriksaan rektal digital. Setelah 12 bulan pengobatan, pemantauan prostat harus mengikuti pedoman standar skrining kanker prostat.¹⁴

SIMPULAN

Testosterone adalah hormon penting bagi pria, berperan dalam berbagai fungsi fisiologis, termasuk pengaturan libido, massa otot, dan kesehatan tulang. Penurunan kadar testosterone seiring bertambahnya usia dapat menyebabkan hipogonadisme, yang ditandai oleh gejala seperti penurunan libido, kelelahan, dan osteoporosis. Terapi penggantian testosterone (TRT) sering digunakan untuk mengatasi kondisi ini, tetapi dengan hati-hati, terutama pada pria dengan risiko kanker prostat atau kondisi kardiovaskular. Berbagai metode pemberian TRT tersedia, seperti intramuskular, transdermal, dan subdermal, masing-masing dengan keuntungan dan risiko tertentu. Pemantauan rutin diperlukan untuk menilai efektivitas terapi dan mencegah efek samping. Dengan pengelolaan yang tepat, TRT dapat meningkatkan kualitas hidup pria lanjut usia dengan defisiensi testosterone.



DAFTAR PUSTAKA

1. Understanding how testosterone affects men [Internet]. National Institutes of Health (NIH). 2015 [cited 2024 Sep 30]. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/understanding-how-testosterone-affects-men>.
2. Sargis RM, Davis AM. Evaluation and treatment of male hypogonadism. *JAMA*. 2018;319(13):1375–6. doi: 10.1001/jama.2018.3182.
3. Osterberg EC, Bernie AM, Ramasamy R. Risks of testosterone replacement therapy in men. *Indian J Urol*. 2014;30(1):2–7. doi: 10.4103/0970-1591.124197.
4. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *J Endocrinol*. 2013;217(3):R25–45. doi: 10.1530/JOE-12-0455.
5. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MDL, Adams JE, Oldham JA, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):639–50. doi: 10.1210/jc.2009-1251.
6. Grande G, Barrachina F, Soler-Ventura A, Jodar M, Mancini F, Marana R, et al. The role of testosterone in spermatogenesis: lessons from proteome profiling of human spermatozoa in testosterone deficiency. *Front Endocrinol*. 2022;13:852661. doi: 10.3389/fendo.2022.852661.
7. Durdiakova J, Ostatnikova D, Celec P. Testosterone and its metabolites--modulators of brain functions. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2011;71(4):434–54. doi: 10.55782/ane-2011-1863.
8. Eisenegger C, Naef M, Snozzi R, Heinrichs M, Fehr E. Prejudice and truth about the effect of testosterone on human bargaining behaviour. *Nature*. 2010;463(7279):356–9. doi: 10.1038/nature08711.
9. Hines M. Sex-related variation in human behavior and the brain. *Trends Cogn Sci*. 2010;14(10):448–56. doi: 10.1016/j.tics.2010.07.005.
10. Driscoll I, Resnick SM. Testosterone and cognition in normal aging and Alzheimer's disease: an update. *Curr Alzheimer Res*. 2007;4(1):33–45. doi: 10.2174/156720507779939878.
11. Sternbach H. Age-associated testosterone decline in men: clinical issues for psychiatry. *Am J Psychiatry*. 1998;155(10):1310–8. doi: 10.1176/ajp.155.10.1310.
12. Coviello AD, Lakshman K, Mazer NA, Bhasin S. Differences in the apparent metabolic clearance rate of testosterone in young and older men with gonadotropin suppression receiving graded doses of testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4669–75. doi: 10.1210/jc.2006-0822.
13. Spitzer M, Huang G, Basaria S, Travison TG, Bhasin S. Risks and benefits of testosterone therapy in older men. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(7):414–24. doi: 10.1038/nrendo.2013.73.
14. Marcelo RDS, Shalender B. Benefits and risks of testosterone treatment in men with age-related decline in testosterone. *Annu Rev Med*. 2021;72:75–91. doi: 10.1146/annurev-med-050219-034711.
15. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010;363(2):123–35. doi: 10.1056/NEJMoa0911101.
16. Wu FCW, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 ;93(7):2737–45. doi: 10.1210/jc.2007-1972.
17. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Clinical review: endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3007–19. doi: 10.1210/jc.2011-1137.
18. Rosario ER, Carroll J, Pike CJ. Testosterone regulation of Alzheimer-like neuropathology in male 3xTg-AD mice involves both estrogen and androgen pathways. *Brain Res*. 2010;1359:281–90. doi: 10.1016/j.brainres.2010.08.068.
19. European Association of Urology. Male hypogonadism [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 29]. Available from: <https://uroweb.org/eau-guidelines/discontinued-topics/male-hypogonadism>.
20. Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P, Corrales JJ, Jones TH, Stalla GK, et al. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Hum Reprod Update*. 2004;10(5):409–19. doi: 10.1093/humupd/dmh035.
21. World Health Organization (WHO). WHO Special Programme of Research D and RT in HR, Workshop conference on androgen therapy: biologic and clinical consequences. Guidelines for the use of androgens in men [Internet]. 1992 [cited 2024 Oct 14]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/60776>.



22. Khodamoradi K, Khosravizadeh Z, Parmar M, Kuchakulla M, Ramasamy R, Arora H. Exogenous testosterone replacement therapy versus raising endogenous testosterone levels: current and future prospects. *FS Rev.* 2020;2(1):32–42. doi: 10.1016/j.xfnr.2020.11.001.
23. Barbonetti A, D'Andrea S, Francavilla S. Testosterone replacement therapy. *Andrology.* 2020;8(6):1551–66. doi: 10.1111/andr.12774.
24. Shoskes JJ, Wilson MK, Spinner ML. Pharmacology of testosterone replacement therapy preparations. *Transl Androl Urol.* 2016;5(6):834–43. doi: 10.21037/tau.2016.07.10.
25. Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgen and progestagen effects on plasma lipids. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995;38(3):255–71. doi: 10.1016/s0033-0620(95)80016-6.
26. Wang C, Swerdloff R, Kipnes M, Matsumoto AM, Dobs AS, Cunningham G, et al. New testosterone buccal system (Striant) delivers physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3821–9. doi: 10.1210/jc.2003-031866.
27. Dobs A, Matsumoto AM, Wang C, Kipnes MS. Short-term pharmacokinetic comparison of a novel testosterone buccal system and a testosterone gel in testosterone deficient men. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(5):729–38. doi: 10.1185/030079904125003494.
28. Mackey MA, Conway AJ, Handelsman DJ. Tolerability of intramuscular injections of testosterone ester in oil vehicle. *Hum Reprod.* 1995;10(4):862–5. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136051.
29. Dobs AS, Meikle AW, Arver S, Sanders SW, Caramelli KE, Mazer NA. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3469–78. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6078>.
30. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of testosterone pellets in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(1):216–22. doi: 10.1210/jcem-71-1-216.
31. Alan R, Natalia T, Nathan B. Natesto™, a novel testosterone nasal gel, normalizes androgen levels in hypogonadal men. *Andrology.* 2016;4(1):46–54.
32. Ory J, Flannigan R, Lundeen C, Huang JG, Pommerville P, Goldenberg SL. Testosterone therapy in patients with treated and untreated prostate cancer: impact on oncologic outcomes. *J Urol.* 2016;196(4):1082–9. doi: 10.1016/j.juro.2016.04.069.
33. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715–44. doi: 10.1210/jc.2018-00229.
34. Tsametis CP, Isidori AM. Testosterone replacement therapy: for whom, when and how? *Metabolism.* 2018;86:69–78. doi: 10.1016/j.metabol.2018.03.007.