

**PENGARUH *TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY* TERHADAP PROFIL LIPID DAN LEMAK PADA TUBUH
(*SYSTEMATIC REVIEW*)**

Angeline Aprilia Irawan¹, Yukhi Kurniawan², Bagus Komang Satriyasa³, I Gusti Ayu Widianti⁴

¹Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

²Departemen Andrologi dan Seksologi Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

³Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

⁴Departemen Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

e-mail: angelineirawan99@gmail.com

ABSTRAK

Setelah menginjak usia 40 tahun, pria akan mengalami penurunan hormon testosteron namun beberapa data terkait dengan pengaruh *Testosterone Replacement Therapy* (TRT) terhadap keamanan kardiovaskular pada tubuh masih kontroversi. Tujuan dari *systematic review* ini ialah untuk mengetahui pengaruh dari TRT terhadap profil lipid dan lemak pada tubuh pada pria dengan *Late-Onset Hypogonadism* (LOH) dimana hal ini mempengaruhi kejadian dari penyakit kardiovaskular.

Pencarian literatur dilakukan pada database *PubMed* dan juga *Wiley Online Library* serta dilakukan pencarian tambahan secara manual pada daftar referensi studi terkait. Artikel yang teridentifikasi diseleksi sesuai dengan kriteria eligibilitas. Sebanyak empat artikel digunakan dalam *systematic review* ini dan dinilai kualitas studinya menggunakan *Jadad score*.

Dari empat studi yang dianalisa, empat studi membahas mengenai pengaruh TRT terhadap profil lipid dan dua studi membahas mengenai pengaruh TRT terhadap lemak pada tubuh. Pada pemberian *gel* testosteron 50mg/hari, seluruh profil lipid mengalami perbaikan setelah sembilan bulan intervensi. Namun, pada pemberian testosteron IM setelah satu tahun, perbaikan yang terjadi hanya parsial. Seluruh studi yang membahas mengenai pengaruh TRT terhadap lemak pada tubuh menunjukkan hasil yang sama, yaitu adanya penurunan dari persentase lemak.

Hasil yang didapat oleh studi-studi yang diinkludikan pada *systematic review* ini menunjukkan bahwa TRT dapat memperbaiki profil lipid dan juga menurunkan lemak pada tubuh pada pria dengan LOH.

Kata kunci : *TRT, profil lipid, lemak tubuh, LOH*

ABSTRACT

After turning 40 years old, testosterone hormone in men will decrease, but some data about the effect of *Testosterone Replacement Therapy* (TRT) on cardiovascular health is still controversial. This systematic review aims to know about the effect of TRT on lipid profile and body fat in men that have *Late-Onset Hypogonadism* (LOH) which affects the incidence of cardiovascular disease.

The literature searching was conducted through some databases, such as *PubMed* and *Wiley Online Library* and also additional searches were performed manually on the reference list of related studies. The identified articles were selected based on eligibility criteria. A total of four articles were used in this systematic review and *Jadad score* was used to assess the quality of the studies.

From the four studies that is used, four study discussed the effect of TRT on lipid profiles and two studies discussed the effect of TRT on body fat. On the administration of testosterone gel 50mg/day, all lipid profiles improved after nine months of intervention. However, with IM testosterone after one year, the improvement was only partial. All studies discussing the effect of TRT on body fat showed uniform results, namely a decrease in fat percentage.

The results obtained by the studies included in this systematic review suggest that TRT can improve lipid profiles and also decrease body fat in men with LOH.

Keywords : *TRT., lipid profile., body fat., LOH*

1. PENDAHULUAN

Hormon testosteron merupakan hormon seksual pria yang memiliki peran penting bagi kesehatan reproduksi pria,

fungsi seksual, dan metabolisme lemak. Hormon ini diproduksi oleh sel *Leydig* yang terdapat pada testis dan diregulasi oleh aksis hipotalamus-pituitari-gonadal melalui produksi dari *Luteinizing Hormone* (LH).¹ Seiring

bertambahnya usia, seorang pria akan mengalami penurunan hormon testosteron yang disebut dengan *Late-Onset Hypogonadism* (LOH). Kadar testosteron akan menurun sekitar 1% hingga 2% per tahunnya setelah menginjak usia 40 tahun dan sekitar 2-6% pria dengan usia di atas 40 tahun mengalami defisiensi hormon testosteron yang simptomatik.^{2,3} Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa kekurangan hormon testosteron terkait dengan kejadian penyakit kardiovaskular. Kematian yang terjadi di dunia masih didominasi oleh penyakit kardiovaskular yang menyumbang sebesar 31% dari seluruh kematian.^{4,5} Beberapa faktor pencetus penyakit kardiovaskular yang disebabkan oleh penurunan hormon testosteron yaitu dislipidemia yang ditandai dengan peningkatan trigliserida (TG) dan/atau kadar *low-density lipoprotein* (LDL) dan juga penurunan dari *high-density lipoprotein* (HDL) serta peningkatan lemak pada tubuh yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas dari penyakit kardiovaskular baik secara langsung maupun tak langsung.^{6,7}

Testosterone Replacement Therapy (TRT) direkomendasikan untuk pria dengan hipogonadisme simptomatis dengan kadar testosteron yang rendah yaitu ≤ 300 ng/dL. Tujuan utama dari TRT ialah mengembalikan kadar testosteron normal dan mengurangi manifestasi klinis dari rendahnya hormon testosteron.⁸ TRT telah terbukti dapat memperbaiki disfungsi seksual yang meliputi disfungsi ereksi, disfungsi ejakulasi, dan penurunan libido pada pria dengan kadar hormon testosteron yang menurun secara signifikan.⁹ Data terkait dengan keamanan kardiovaskular dari TRT masih kontroversi dan belum jelas.¹⁰ Pada tingkat bukti, *systematic review* menempati posisi paling atas, dimana semakin tinggi tingkatannya menunjukkan bukti yang semakin kuat dengan *bias* yang minimal.¹¹ Sehingga, dengan *systematic review* ini diharapkan dapat mengetahui pengaruh TRT terhadap profil lipid dan lemak pada tubuh yang dapat mempengaruhi kejadian penyakit kardiovaskular.

2. METODE

Systematic review ini disusun berdasarkan pedoman pada *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA) *statement*.¹²

Beberapa kriteria inklusi yang ditentukan dalam memilih studi yang akan diulas yaitu (1) subjek penelitian merupakan pria dengan kadar testosteron rendah, (2) subjek berusia ≥ 40 tahun, (3) studi dengan desain *Randomized Controlled Trial* (RCT), (4) publikasi studi dari tahun 2015, (5) publikasi studi menggunakan bahasa Inggris. Studi *full-text* yang tidak bisa diakses dieksklusikan dari *systematic review* ini.

Informasi yang terdapat dalam *systematic review* ini bersumber dari dua *database* internasional seperti *Pubmed* dan *Wiley Online Library* dengan rentang waktu publikasi artikel dibatasi yaitu dari 2015-2020 serta mencari secara manual pada daftar referensi dari berbagai studi.

Penelusuran literatur dilakukan pada tanggal 9-10 Oktober 2020. Strategi yang digunakan ialah dengan menggunakan beberapa kata kunci yang berkaitan dengan topik dan dimasukkan ke dalam beberapa *database*. Kata-kata kunci tersebut digabungkan menggunakan operator *Boolean* seperti AND dan OR, seperti pada tabel 1. Selain itu juga, dilakukan pencarian tambahan yang dilakukan dengan cara mencari secara manual daftar referensi dari artikel yang berkaitan dengan topik.

Proses seleksi artikel berpedoman pada PRISMA 2009 *Flow Diagram* yang terdiri dari beberapa langkah, yaitu langkah identifikasi dimana seluruh artikel yang didapatkan dari setiap *database* dikumpulkan dan dimasukkan ke dalam *reference manager*. Kemudian artikel duplikat akan dihapus. Selanjutnya, artikel diskriminasi dan artikel dengan judul, abstrak, dan tahun yang tidak relevan akan

Tabel 1. Penelusuran Kata Kunci pada Database

Databases	Penelusuran kata kunci	Jumlah
Pubmed	("testosterone/therapy"[Mesh] OR "testosterone replacement therapy") AND ("Cardiovascular risk" OR "Metabolic syndrome" OR "Lipid profile"[All Fields] OR Cholesterol[Mesh] OR "cholesterol, hdl"[Mesh] OR Dyslipidemias[Mesh] OR "cholesterol, ldl"[Mesh] OR Triglycerides[Mesh])	195
	("Testosterone/therapy"[Mesh] OR "testosterone replacement therapy") AND ("fat mass" OR "Body fat distribution"[mesh])	44
Wiley Online Library	"Testosterone replacement therapy" AND ("lipid profile" OR "fat mass")	431
	TOTAL	670

dihapus. Langkah selanjutnya ialah mengeksklusikan artikel dengan membaca *full-text* dan artikel yang tidak sesuai dengan kriteria eligibilitas akan dieksklusikan. Artikel yang sudah melewati proses tersebut, akan dimasukkan dalam *systematic review*.

Ekstraksi data dilakukan untuk mendapatkan informasi sesuai dengan tujuan penulisan *systematic review*. Data dari studi yang sudah terpilih diekstraksi menggunakan tabel dimana berisi sitasi studi (nama dari penulis pertama dan tahun publikasi), karakteristik dari studi (desain studi, karakteristik pasien, metode dan lama intervensi), dan temuan dari studi yang mencakup perubahan kadar profil lipid (LDL, HDL, trigliserida, dan kolesterol total) ataupun lemak pada tubuh setelah intervensi.

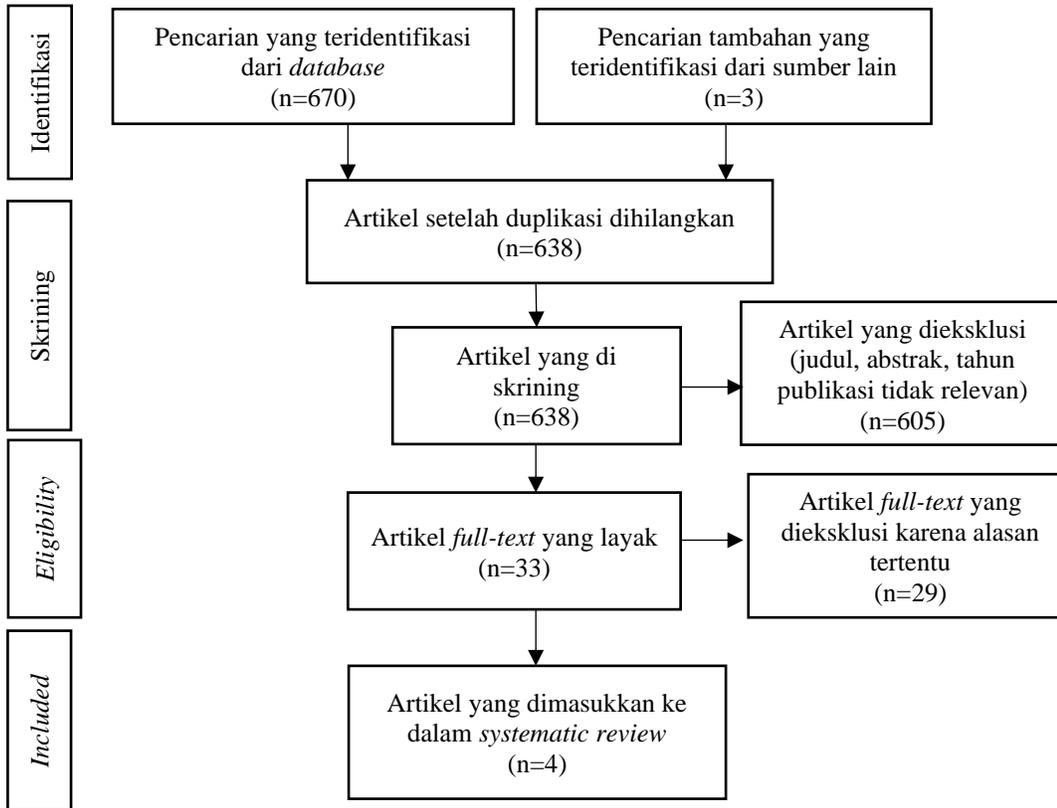
Kualitas studi pada *systematic review* ini dinilai dengan menggunakan Jadad *score* yang memiliki tujuan untuk melihat kualitas metodologi dari suatu studi yang memiliki lima pertanyaan dan skor antara nol hingga lima. Setiap jawaban "ya" diberikan skor satu dan jawaban "tidak" diberikan skor nol. Skor ini mengevaluasi kualitas dari randomisasi, *double blinding*, dan *losses to follow-up*. Skor lebih atau sama dengan tiga menandakan kualitas studi yang tinggi dan skor kurang dari tiga menandakan kualitas studi yang rendah.¹³

Setelah ekstraksi data, estimasi efek diperoleh dengan membandingkan perubahan dari data *baseline*/sebelum mendapatkan intervensi dengan data setelah intervensi pada masing-masing kelompok.

3. HASIL

Dari hasil pencarian pada *database*, diperoleh 670 artikel dan diperoleh artikel tambahan dari daftar referensi sebanyak tiga artikel. Dari 673 artikel yang teridentifikasi, duplikasi dihilangkan sehingga didapatkan 638 artikel. Setelah artikel-artikel tersebut diskriminasi dari segi judul, abstrak, dan tahun publikasi, didapatkan 33 artikel serta dilanjutkan dengan menyeleksi artikel sesuai dengan kriteria eligibilitas dan didapatkan empat artikel.

Tabel 2. memperlihatkan karakteristik dan metode pada empat studi yang dimasukkan ke dalam *systematic review*.¹⁴⁻¹⁷ Seluruh studi yang dimasukkan merupakan *randomized controlled trial* (RCT). Sebanyak satu studi menggunakan plasebo sebagai kontrol, sebanyak dua studi tidak menggunakan terapi apapun, dan sebanyak satu studi menggunakan terapi diet. Dalam hal durasi penelitian, satu studi dilakukan dalam sembilan bulan dan tiga studi dilakukan dalam satu tahun. TRT diberikan dalam regimen yang berbeda dimana



Bagan 1. Alur Seleksi Studi Berdasarkan PRISMA *Flowchart*

tiga studi diberikan injeksi intramuskular, dimana dua studi diberikan *testosterone enanthate* dan satu studi diberikan *testosterone undecanoate* serta satu studi diberikan *gel* testosteron beserta terapi diet.

Seluruh studi melakukan randomisasi dan seluruh sampel pada studi memiliki kesempatan yang sama untuk mendapatkan intervensi. Pada studi Khripun dkk.¹⁷ pasien diacak ke dalam dua kelompok dengan menggunakan daftar angka acak. Pada studi Konaka dkk.¹⁴ sampel diacak dengan perbandingan 1:1 sesuai dengan metode minimisasi untuk memastikan stratifikasi yang seimbang. Studi Shigehara dkk.¹⁶ menggunakan sampel dari studi EARTH dari studi Konaka dkk.¹⁴ Pada studi Groti dkk.¹⁵ hanya disebutkan bahwa subjek dirandomisasi menjadi dua kelompok namun tidak dijelaskan secara detail mengenai metode dari randomisasi.

Hanya terdapat dua studi yang merupakan penelitian *double-blind*. Untuk metode dari *double-blind* pada kedua studi tersebut yaitu dengan menggunakan plasebo yang tidak

diketahui oleh partisipan studi dan juga orang yang memberikan intervensi. Penjelasan mengenai *drop out* hanya dicantumkan pada dua studi. Berdasarkan hasil perhitungan Jadad *score*, satu studi memiliki kualitas RCT yang rendah (Jadad *score* ≤ 2) dan tiga studi lainnya memiliki kualitas RCT yang tinggi (Jadad *score* ≥ 3).

Dari keempat studi yang diulas, terdapat empat studi yang membahas mengenai pengaruh TRT terhadap profil lipid dan menampilkan hasil yang berbeda-beda. Berdasarkan hasil studi Khripun dkk.¹⁷ yang dilakukan dalam durasi waktu sembilan bulan, terjadi penurunan signifikan dari kolesterol total, trigliserida, dan LDL ($p < 0,001$; $p = 0,03$; $p = 0,04$) serta peningkatan signifikan dari HDL pada kelompok yang menggunakan *gel* testosteron dan terapi diet ($p < 0,001$), sedangkan pada kelompok yang diberikan terapi diet saja, perbaikan yang terjadi tidak signifikan.

Hasil yang berbeda ditunjukkan pada penelitian Konaka dkk.¹⁴ dan Shigehara dkk.¹⁶

Tabel 2. Karakteristik dan Hasil Studi

No	Penulis	Sampel	Metode	Hasil Penelitian
1	Khripun dkk. ¹⁷	80 laki-laki dengan T2DM dan hipogonadisme, rata-rata usia 51,5±6,3 tahun	RCT, sampel dibagi dua kelompok yaitu kelompok TRT yang diberikan <i>gel</i> testosteron 50 mg/hari dan terapi diet (n=40) dan kelompok kontrol yang hanya diberikan terapi diet (n=40). Penelitian dilakukan dalam sembilan bulan	Penurunan dari kolesterol total ($p<0,001$), trigliserida (TG) ($p=0,03$), dan LDL ($p=0,04$) pada kelompok TRT. Namun, kadar HDL meningkat pada kelompok TRT ($p<0,001$).
2	Groti dkk. ¹⁵	55 laki-laki dengan obesitas, T2DM, LOH dengan rentang usia 40-70 tahun	RCT dengan <i>double-blind</i> . Sampel terdiri dari dua kelompok yaitu kelompok TRT yang diberikan testosteron IM 1000 mg/10 minggu (n=28) dan kelompok kontrol yang diberikan plasebo (n=27). Penelitian ini dilakukan dalam satu tahun.	Terdapat penurunan signifikan dari kolesterol total pada kedua kelompok ($p=0,010$ pada kelompok kontrol dan $p<0,001$ pada kelompok TRT) namun tidak ada perubahan signifikan pada LDL, HDL, TG
3	Konaka dkk. ¹⁴	334 laki-laki dengan LOH dengan rentang usia 40-90 tahun	RCT, Sampel dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok TRT yang diberikan testosteron IM 250 mg/4 minggu (n=169) dan kelompok kontrol tanpa terapi (n=165). Penelitian ini dilakukan dalam satu tahun.	Penurunan dari TG pada kelompok TRT jika dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p=0,0103$). Tidak ada perubahan signifikan pada kolesterol total dan HDL. Terdapat penurunan pada persentase lemak pada kelompok TRT dibandingkan kontrol walaupun tidak signifikan
4	Shigeraha dkk. ¹⁶	65 laki-laki dengan sindrom metabolik dan LOH, rata-rata usia 67,0±9,4 tahun (TRT) dan usia 69,3±9,7 tahun (kontrol)	RCT, sampel dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok TRT yang diberikan testosteron IM 250 mg/4 minggu (n=32) dan kelompok kontrol tanpa terapi (n=33). Penelitian ini dilakukan dalam satu tahun	Tidak terdapat penurunan signifikan dari kolesterol total dan HDL, namun terdapat penurunan signifikan pada TG ($p=0,0425$). Terdapat penurunan signifikan pada persentase lemak pada kelompok TRT ($p=0,0255$)

yang dilakukan selama satu tahun. Pada studi yang dilakukan oleh Konaka dkk.¹⁴ menunjukkan adanya penurunan signifikan pada trigliserida sebesar 12,10±80,45 mg/dl pada kelompok intervensi ($p=0,0103$) dan adanya peningkatan trigliserida pada kelompok tanpa terapi. Sedangkan, kolesterol total dan HDL menurun pada kedua kelompok namun tidak signifikan. Pada studi Shigeraha dkk.¹⁶ juga terdapat penurunan signifikan pada trigliserida dari 143±83 mg/dl menjadi 183±30 mg/dl secara signifikan ($p=0,0425$) dan adanya peningkatan dari trigliserida pada kelompok tanpa terapi. Kolesterol total meningkat dan HDL menurun setelah diberikan intervensi pada studi ini namun perubahan

yang terjadi tidak signifikan. Sedangkan, hasil yang didapatkan oleh Groti dkk.¹⁵ yaitu terdapat penurunan signifikan dari total kolesterol pada kelompok TRT dan plasebo dan tidak ada perubahan signifikan pada trigliserida, LDL, dan HDL baik pada kelompok TRT dan plasebo.

Terdapat dua studi yang membahas mengenai pengaruh TRT terhadap lemak pada tubuh. Perubahan lemak pada tubuh setelah diberikan intervensi TRT dari kedua studi tersebut menunjukkan hasil yang sama, yaitu terjadi penurunan persentase lemak secara signifikan. Konaka dkk.¹⁴ menjelaskan bahwa terjadi penurunan persentase lemak dengan rata-rata penurunan sebesar 0,43±4,66% pada

kelompok intervensi testosteron IM 250 mg/4 minggu dan adanya kenaikan persentase lemak dengan rata-rata kenaikan sebesar $0,67 \pm 4,50\%$ pada kelompok tanpa terapi setelah satu tahun. Namun, hasil yang didapatkan tidak signifikan secara statistik, yaitu $p=0,0603$. Dalam penelitian Shigehara dkk.¹⁶ terjadi penurunan persentase lemak secara signifikan pada kelompok intervensi setelah diberikan testosteron IM selama satu tahun dari $26,3 \pm 5,0\%$ menjadi $25,0 \pm 5,6\%$ ($p=0,0255$). Sedangkan, pada kelompok tanpa terapi, terjadi peningkatan persentase lemak dari $27,5 \pm 6,1\%$ menjadi $27,9 \pm 5,1\%$ ($p=0,246$).

4. PEMBAHASAN

Kadar testosteron yang normal memiliki efek yang positif terhadap sistem kardiovaskular pada pria dan penurunan dari hormon testosteron berhubungan dengan profil metabolik yang buruk, salah satunya ialah profil lipid.¹⁸ Hal ini membuktikan bahwa testosteron memegang peran penting dalam meregulasi metabolisme kolesterol tetapi mekanisme molekularnya masih belum jelas. Hepar merupakan organ yang sangat krusial dalam proses metabolisme kolesterol dan mengandung banyak protein serta enzim yang berhubungan dengan homeostasis kolesterol. Dalam penelitian eksperimental yang menggunakan hewan coba babi, penurunan hormon testosteron mengakibatkan penurunan dari ekspresi reseptor LDL pada hepar.¹⁹ Sehingga, TRT adalah pilihan terapi yang biasa digunakan karena pemberian testosteron dari luar dapat mengembalikan efek-efek positif dari hormon testosteron.²⁰

Berdasarkan tinjauan yang dilakukan oleh Saad dkk.²¹ mengenai onset dari efek TRT, sebagian besar studi menunjukkan kolesterol total mulai menurun setelah tiga bulan pemberian TRT dan mencapai penurunan maksimum setelah 12 bulan. Kadar trigliserida mulai menurun pada bulan pertama dan terus mengalami penurunan bahkan setelah 12 bulan. LDL mengalami penurunan yang lebih lambat yaitu setelah tiga bulan dan penurunan maksimum saat bulan ke 24. Sedangkan, peningkatan HDL terjadi setelah tiga bulan dan terus meningkat hingga 24 bulan.²¹

Studi Khripun dkk.¹⁷ yang dilakukan dalam sembilan bulan telah menunjukkan adanya perbaikan pada seluruh profil lipid (kenaikan pada kadar HDL, penurunan pada kadar LDL, trigliserida, dan kolesterol total) secara signifikan. Studi ini menggunakan testosteron dalam bentuk *gel* 50mg/hari dan menggunakan sampel yang terdiagnosis diabetes mellitus tipe 2 dan terdiagnosis juga dengan hipogonadisme fungsional yang sesuai dengan kriteria diagnosis dari EAU *guideline on male hypogonadism* pada tahun 2015, yaitu kadar total testosteron $<2,1$ nmol/L atau kadar testosteron bebas <243 pmol/L setelah dua kali pengukuran dengan kombinasi dengan setidaknya dua gejala dari hipogonadisme.¹⁹ Pemberian testosteron dalam bentuk *gel* menghasilkan konsentrasi hormon testosteron yang lebih konsisten dibandingkan regimen lainnya, termasuk testosteron IM. Testosteron *gel* 1% juga mampu

meningkatkan kadar hormon testosteron ke rentangan normal setelah beberapa hari penggunaan dan mampu mempertahankan kadarnya karena penggunaannya yang diulang setiap hari.²²

Pada studi yang dilakukan oleh Konaka dkk.¹⁴ selama satu tahun, hanya didapatkan penurunan trigliserida yang signifikan. Intervensi dari penelitian ini berupa pemberian injeksi testosteron enantat 250 mg/4 minggu selama satu tahun, Studi ini merupakan studi EARTH yang merupakan RCT pertama di Jepang yang meneliti mengenai efek sistemik dari TRT dan juga merupakan studi RCT terbesar di Asia yang meneliti mengenai TRT. Perbedaan etnik dan juga komposisi tubuh pada populasi Asia yang berbeda dari populasi pada studi yang dilakukan di Eropa ataupun Amerika dapat menimbulkan perbedaan dari efek TRT. Studi ini mengambil banyak sampel yaitu 334 subjek pria dengan testosteron bebas $<11,8$ pg/ml yang secara acak dibagi menjadi 2 kelompok. Seperti studi Khripun dkk.¹⁷ pada studi yang dilakukan Konaka dkk.¹⁴ ini juga tidak dilakukan *double blinding*.

Studi dari Shigehara dkk.¹⁶ menggunakan 65 pasien hipogonadisme dengan sindrom metabolik dimana diambil dari studi EARTH yang dilakukan oleh Konaka dkk.¹⁴ Hasil yang didapatkan pada studi ini juga tidak jauh berbeda dengan studi Konaka dkk.¹⁴ dimana hanya terjadi perbaikan secara signifikan pada kadar trigliserida. Sama seperti studi yang dilakukan oleh Shigehara dkk.¹⁶ penelitian ini tidak meneliti LDL. Dibandingkan dengan empat studi lainnya, studi ini memiliki kualitas yang lebih rendah karena tidak dilakukannya *double blind* dan juga tidak dijelaskan mengenai adanya *loss of follow up*. Sampel yang mengkonsumsi obat penurun kolesterol tidak dieksklusikan pada penelitian Shigehara dkk.¹⁶ namun, proporsinya sama untuk kedua kelompok.

Penelitian yang dilakukan oleh Groti dkk.¹⁵ melibatkan 55 pasien laki-laki obesitas dengan DM tipe 2 dan terdiagnosis LOH (adanya tiga gejala seksual dan juga penurunan dari kadar testosteron total <11 nmol/l dan/atau testosteron bebas <220 pmol/l). Pemberian injeksi *testosterone undecanoate* 1000 mg intramuskular tiap 10 minggu selama satu tahun hanya menurunkan kadar kolesterol total secara signifikan pada kedua kelompok dimana hal ini kemungkinan disebabkan oleh penggunaan obat penurun kolesterol dengan proporsi yang cukup besar, yaitu 29 orang dari 55 orang. Namun, penurunan yang terjadi pada kelompok TRT lebih besar dibanding kelompok kontrol. Untuk LDL, HDL, dan trigliserida mengalami perbaikan namun tidak signifikan, jika dibandingkan dengan sebelum intervensi dan juga dengan kelompok kontrol. Penelitian ini merupakan penelitian dengan *double-blind* sehingga peneliti maupun sampel tidak mengetahui intervensi yang diterima.¹⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Groti dkk.¹⁵ kemudian dilanjutkan hingga dua tahun, namun semua sampel mendapatkan *testosterone undecanoate* selama tahun kedua karena kelompok plasebo hanya dibatasi hingga satu tahun. Setelah intervensi dilanjutkan hingga dua tahun,

didapatkan bahwa seluruh parameter profil lipid mengalami perbaikan secara signifikan.²³ Hal ini sejalan dengan tinjauan Saad dkk.²¹ mengenai onset dari efek testosteron dimana dalam satu tahun, penurunan maksimal terjadi pada kolesterol total. Sedangkan untuk trigliserida, LDL dan HDL terus mengalami perbaikan hingga dua tahun. Berdasarkan hasil-hasil tersebut, pemberian TRT dapat memperbaiki profil lipid pada pria dengan LOH.

Penurunan hormon testosteron akan menyebabkan penurunan lipolisis dan juga penurunan dari laju metabolisme. Selain itu juga, testosteron dilaporkan dapat menghambat pengambilan lipid dan aktivitas lipoprotein lipase di adiposit, disertai juga dengan stimulasi lipolisis melalui peningkatan jumlah reseptor β 2-adrenergik. Sehingga, pemberian hormon testosteron dapat menurunkan lemak di dalam tubuh.²⁴ Hasil yang didapat sejalan dengan hasil yang diulas pada *systematic review* ini. Studi EARTH yang dilakukan oleh Konaka dkk.¹⁴ yang mengambil sampel dengan LOH dan studi ini mengukur persentase lemak sebelum dan setelah diberikan intervensi TRT. Pengukuran persentase lemak pada studi ini menggunakan *body fat monitoring system* dengan analisis impedansi bioelektrik yang merupakan metode umum untuk melihat komposisi tubuh. Hasil studi menunjukkan adanya penurunan persentase lemak pada kelompok intervensi namun penurunan yang terjadi tidak signifikan secara statistik. Selain itu, terjadi peningkatan dari volume otot secara signifikan pada kelompok intervensi. Selanjutnya, studi yang dilakukan oleh Shigehara dkk.¹⁶ mengambil sampel pria dengan LOH dan sindrom metabolik yang diambil dari studi EARTH dan didapatkan adanya penurunan dari persentase lemak yang signifikan pada kelompok yang diberikan *testosterone enanthate*. Perbedaan dari studi yang dilakukan oleh Konaka dkk.¹⁴ dan juga Shigehara dkk.¹⁶ ialah karakteristik *baseline* dari sampel dimana studi Shigehara dkk.¹⁶ mempunyai sampel dengan kriteria obesitas sentral yaitu lingkaran pinggang ≥ 85 cm dengan rata-rata 91,3 cm untuk kelompok TRT dan 92 cm untuk kelompok kontrol, sedangkan studi Konaka dkk.¹⁴ tidak menetapkan lingkaran pinggang menjadi kriteria inklusi sampel dan memiliki sampel yang diambil memiliki rata-rata lingkaran pinggang yang lebih kecil yaitu 86 cm untuk kelompok TRT dan 87 cm untuk kelompok kontrol. Dalam hal persentase lemak, sampel pada studi Shigehara dkk.¹⁶ juga memiliki *baseline* yang lebih tinggi dibandingkan studi Konaka dkk.¹⁴

Hasil ini juga serupa dengan tinjauan yang dilakukan oleh Kelly dan Jones dimana terdapat korelasi negatif antara obesitas dan testosteron yang saling mempengaruhi dimana jaringan lemak akan mengubah testosteron menjadi estradiol dan juga rendahnya kadar testosteron akan menyebabkan peningkatan deposit lemak, khususnya lemak viseral. Selain itu, pemberian TRT menunjukkan adanya penurunan dari massa lemak pada tubuh.²⁵

Dalam penyusunan *systematic review* ini, terdapat beberapa keterbatasan. Adanya kemungkinan *language bias* dikarenakan seluruh studi yang diinklusi merupakan studi yang berbahasa Inggris. Selain itu, studi-studi RCT yang diinklusi memiliki durasi penelitian yang kurang lama, sehingga efek yang ditimbulkan oleh TRT terhadap profil lipid belum maksimal.

5. SIMPULAN DAN SARAN

Seiring bertambahnya usia, seorang pria akan mengalami penurunan hormon testosteron. Penurunan hormon testosteron ini berkaitan erat dengan beberapa faktor risiko yang memicu kejadian kardiovaskular, seperti dislipidemia dan juga lemak pada tubuh. TRT merupakan terapi yang direkomendasikan untuk pria dengan hipogonadisme simptomatik. Berdasarkan studi-studi dalam *systematic review* ini, TRT dapat memperbaiki kadar profil lipid dan juga menurunkan lemak pada tubuh. Sebagai rekomendasi, perlu adanya penelitian RCT dengan durasi yang lebih lama untuk memperoleh efek maksimal dari TRT terhadap profil lipid.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis ucapkan kepada dr. Yukhi Kurniawan, SpAnd (K) dan Dr. dr. Bagus Komang Satriyasa, M.Repro sebagai dosen pembimbing serta Dr. dr. I Gusti Ayu Widiyanti, M.Biomed sebagai dosen penguji.

DAFTAR PUSTAKA

1. McBride JA, Carson CC, Coward RM. Testosterone deficiency in the aging male. *Therapeutic Advances in Urology*. 2016;8(1):47-60.
2. Huhtaniemi I. Late-onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asian J Androl*. 2014;16(2):192-202.
3. Vartolomei MD, Kimura S, Vartolomei L, Shariat SF. Systematic Review of the Impact of Testosterone Replacement Therapy on Depression in Patients with Late-onset Testosterone Deficiency. *European Urology Focus*. 2020;6(1):170-177.
4. Goodale T, Sadhu A, Petak S, Robbins R. Testosterone and the Heart. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2017;13(2):68-72.
5. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Published 2017. Accessed October 24, 2020. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
6. Liu H-H, Li J-J. Aging and dyslipidemia: A review of potential mechanisms. *Ageing Research Reviews*. 2015;19:43-52.
7. Abdelazez WF, Elmadbouh I, Mena MB, Zewain AA. Relation between serum androgen levels and dyslipidemia in acute coronary syndrome. 2017;30(1):196-202.

8. Tsameti CP, Isidori AM. Testosterone replacement therapy: For whom, when and how? *Metabolism*. 2018;86:69-78.
9. Klöner RA, Carson C, Dobs A, Kopecky S, Mohler ER. Testosterone and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(5):545-557.
10. Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(9):555-574.
11. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2016;21(4):125-127.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7).
13. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, dkk. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996;17(1):1-12.
14. Konaka H, Sugimoto K, Orikasa H, dkk. Effects of long-term androgen replacement therapy on the physical and mental statuses of aging males with late-onset hypogonadism: a multicenter randomized controlled trial in Japan (EARTH Study). *Asian J Androl*. 2016;18(1):25-34.
15. Groti K, Žuran I, Antonič B, Foršnarič L, Pfeifer M. The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *The Aging Male: The Official Journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2018;21(3):158-169.
16. Shigehara K, Konaka H, Nohara T, dkk. Effects of testosterone replacement therapy on metabolic syndrome among Japanese hypogonadal men: A subanalysis of a prospective randomised controlled trial (EARTH study). *Andrologia*. 2018;50(1).
17. Khripun I, Vorobyev S, Belousov I, Kogan M, Zitzmann M. Influence of testosterone substitution on glycemic control and endothelial markers in men with newly diagnosed functional hypogonadism and type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *The Aging Male: The Official Journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2019;22(4):241-249.
18. Elgizi A, Köhler TS, Lavie CJ. Testosterone and Cardiovascular Health. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93(1):83-100.
19. Cai Z, Xi H, Pan Y, dkk. Effect of testosterone deficiency on cholesterol metabolism in pigs fed a high-fat and high-cholesterol diet. *Lipids in Health and Disease*. 2015;14:18.
20. Osterberg EC, Bernie AM, Ramasamy R. Risks of testosterone replacement therapy in men. *Indian J Urol*. 2014;30(1):2-7.
21. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Zafalon L, Zitzmann M, Gooren L. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(5):675-685.
22. Shoskes JJ, Wilson MK, Spinner ML. Pharmacology of testosterone replacement therapy preparations. *Transl Androl Urol*. 2016;5(6):834-843.
23. Antonič, K. G., Antonič, B., Žuran, I., & Pfeifer, M. (2020). Testosterone treatment longer than 1 year shows more effects on functional hypogonadism and related metabolic, vascular, diabetic and obesity parameters (results of the 2-year clinical trial). *The Aging Male: The Official Journal of the International Society for the Study of the Aging Male*, 1–13.
24. Naifar M, Rekik N, Messedi M, dkk. Male hypogonadism and metabolic syndrome. *Andrologia*. 2015;47(5):579-586.
25. Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. *Obesity Reviews*. 2015;16(7):581-606.