



# Hormon androgen, anabolic steroid dan kontrasepsi hormonal pada pria

[www.esaunggul.ac.id](http://www.esaunggul.ac.id)

**Dr. Aprilita Rina Yanti Eff., M.Biomed., Apt**  
**Prodi Farmasi**  
**FAKULTAS ILMU-ILMU KESEHATAN**

## Kemampuan Akhir yang diharapkan

Mahasiswa mampu menguraikan tentang Hormon androgen, anabolic steroid dan kontrasepsi hormonal pada pria

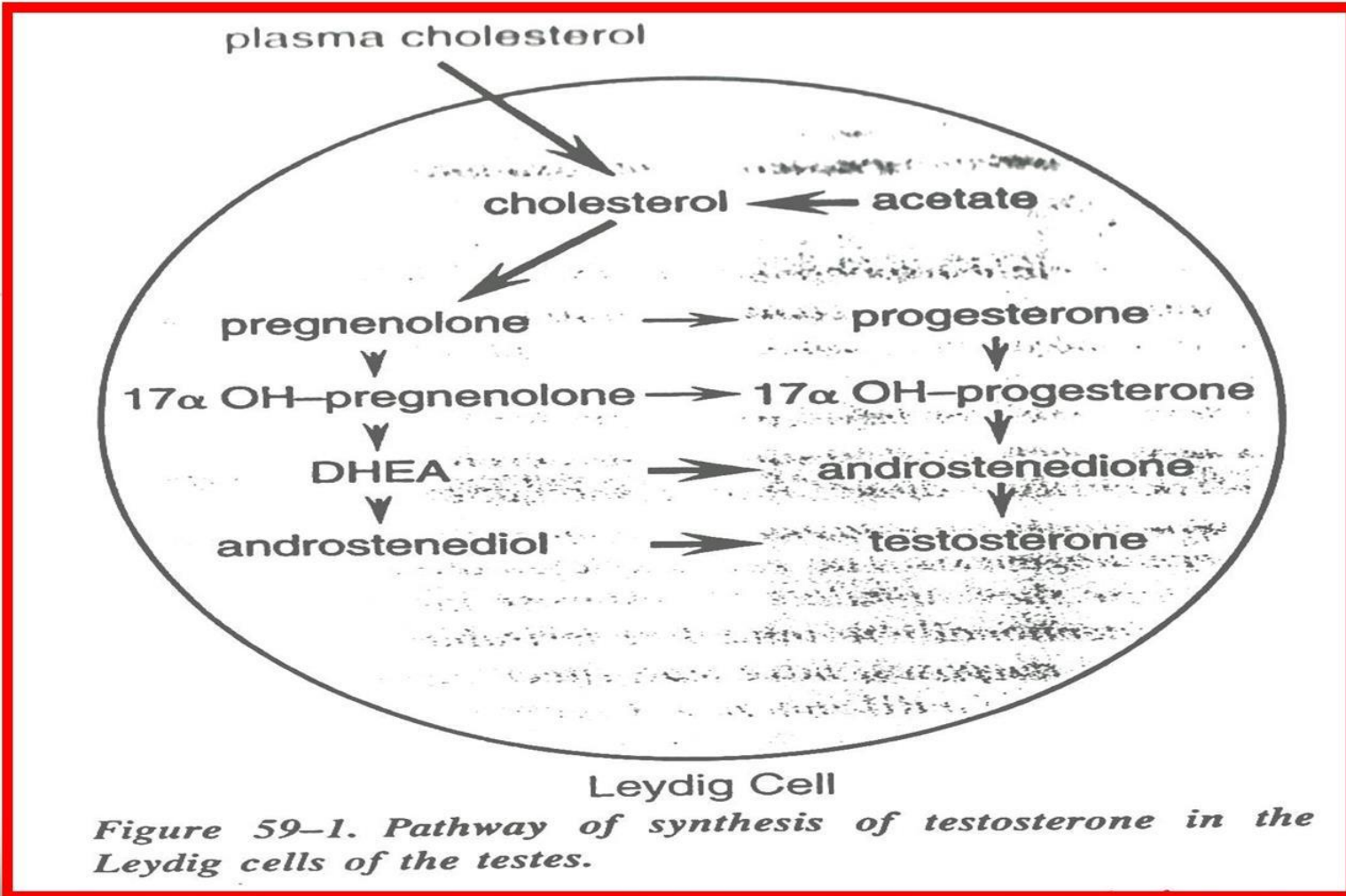
# Kimia dan Biosintesis androgen

- ✚ Inti steroid dengan 19 atom C
- ✚ Androgen yg paling penting : testosteron
- ✚ Sebagai prekursor : proandrogen (2/3 disekresi oleh kortek adrenal)
- ✚ Pada pria testosteron :
  - 95% diproduksi oleh sel leydig
  - 5% oleh kortek adrenal

# Mekanisme timbulnya efek testosteron

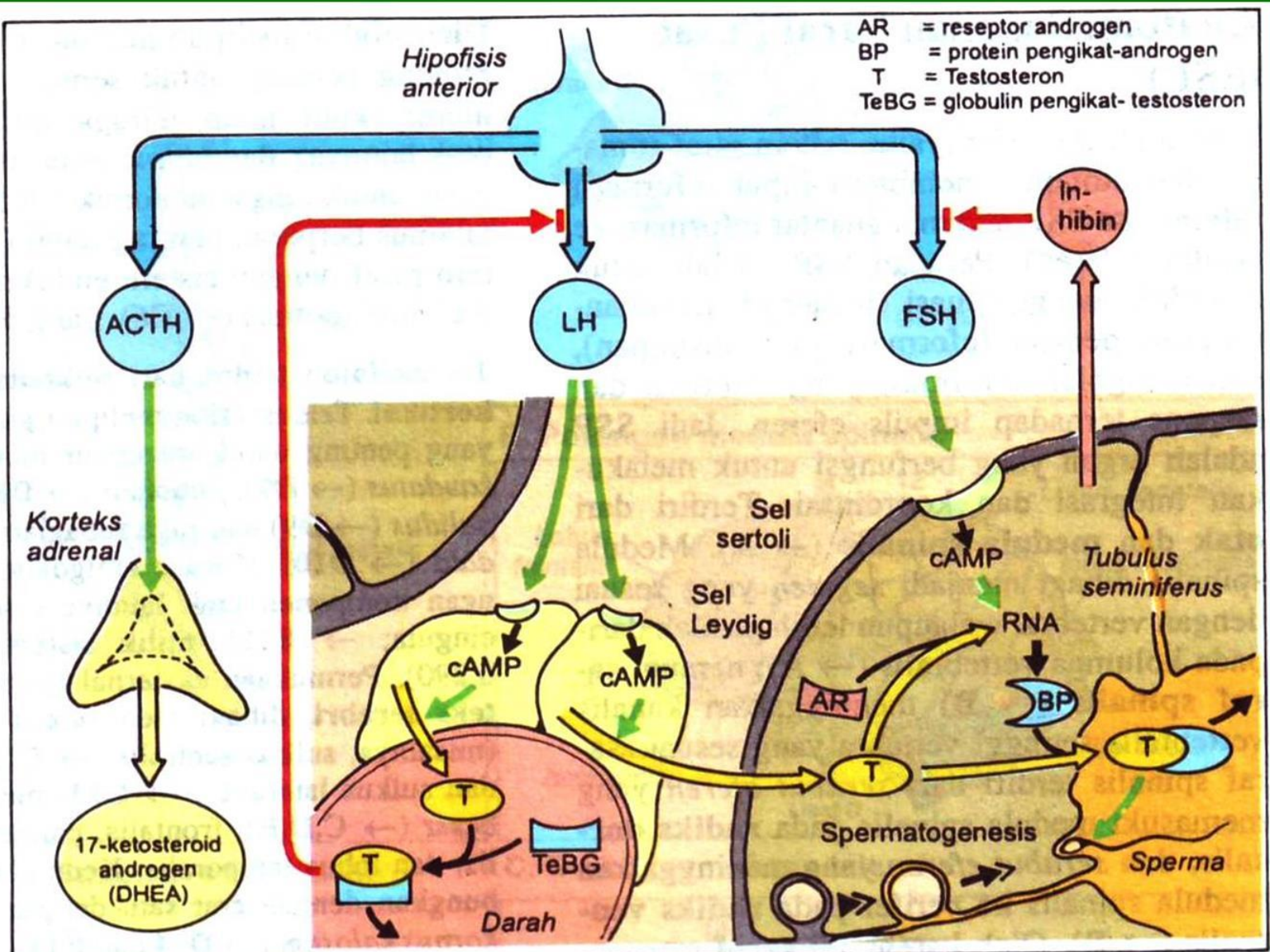
1. Mengikat reseptor androgen
2. Konversi pada jaringan tertentu → dihidrotestosteron yang juga terikat pada reseptor androgen
3. Konversi testosteron → estradiol yang mengikat reseptor androgen

# Sintesis testosteron oleh sel Leydig testis



# Pelepasan testosteron

- Daiatur oleh LH dan FSH dari lobus anterior kelenjar hipofisis
- Hormon pengatur : GnRH dilepaskan secara tiba-tiba setiap 2 -4 jam
- LH dilepaskan oleh sel interstitial Leydig Testis → merangsang pelepasan testosteron
- FSH pada sel sertoli tubulus seminiferus merangsang pembentukan protein pengikat

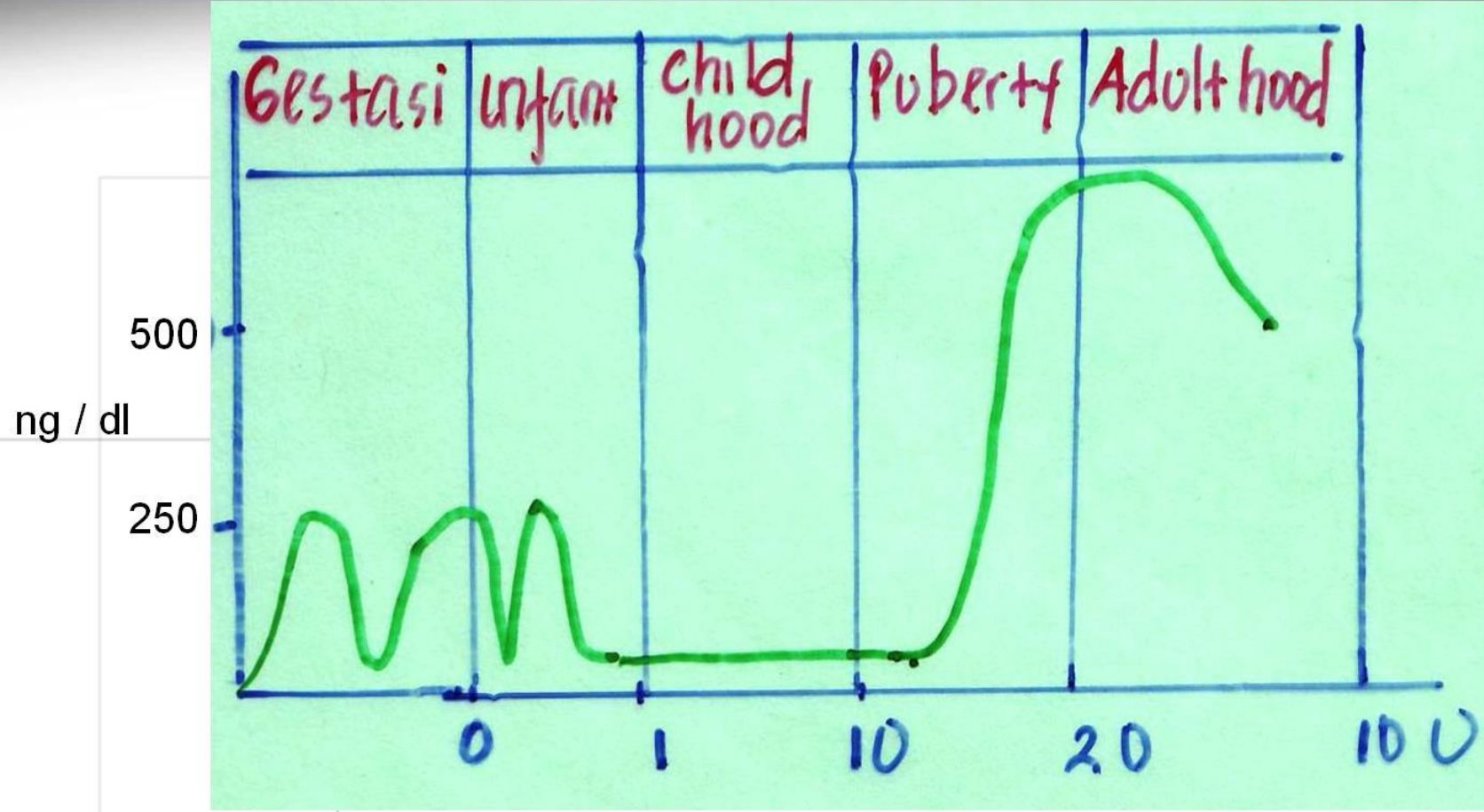


A. Pengaturan pengangkutan hormon androgen. Efek testosteron :

# Sekresi dan transport testosteron

- Pada trisemester pertama di uterus : testis fetus mulai mensekresikan testosteron yg distimulasi oleh chorionic gonadotropin plasenta
- Mulai trisemester ke 2 mencapai 250 ng/dl
- Pada trisemester ke 3 me↓ , tapi pada saat lahir me ↑ menjadi 250 ng/dl





Gambar : konsentrasi serum testosteron

Fungsi endrogen tgt pada periode kehidupan pria

- Pada masa embrional (12-18 minggu) : utk pembentukan fenotif laki-laki
- Pada masa neonatus (2 bulan) : utk organisasi & penandaan SSP , tingkah laku (behaviour) dan fungsi seksual pria
- Pada masa pubertas : mengubah anak laki2 menjadi pria dewasa (pertumbuhan, perkembangan tulang rangka dan otot)

# Metabolisme

## Metabolit aktif

Dihidrotestosteron

## Metabolit inaktif

androsteron

5 alfa reduktase

testosteron

estradiol

aromatase

etiocholanolone

# Metabolisme

- Testosteron di metabolisme di hepar → androsteron, etiocholanolone
- Dihidrotestosteron → androsteron, androstenedion, androstenediol

# Efek fisiologi & farmakologi androgen

## Dihidrotestosteron

- eksternal genitalia (difrensiasi selama gestasi, maturasi selama pubertas, perkembangan prostat selama masa dewasa
- Hair folicle (pe ↑ pertumbuhan selama pubertas

## Testosteron

- internal genitalia (perkembangan selama gestasi
- otot rangka (masa & kekuatan me ↑ selama pubertas
- erithropoiesis ? Tulang

## Estradiol

- epiphysis (maturatio n) ? Libido

# Fisiologi testosteron

- pada pria berperan pada difrensiasi seksual : spermatogenesis , pertumbuhan prostat & vesika seminalis
- Berperan pada perkembangan ciri-ciri sek sekunder : pertumbuhan genital, ukuran laring (perubahan suara) rambut wajah, rambut pubis & ketiak, penebalan kulit & akne
- Perkembangan libido, fertilitas & potensi pria

# Fisiologi testosteron

- Testosteron merangsang pembentukan darah dan mempunyai efek anabolik : perkembangan otot lebih kuat,
- Pada SSP : testosteron mempunyai efek pada tingkah laku

# Efek yang terjadi melalui reseptor androgen

- Testosteron & DHT bekerja sebagai androgen melalui reseptor androgen di hormon binding domain → terbentuk kompleks ligan reseptor → bekerja sebagai faktor transkripsi
- Afinitas DHT >> daripada testosteron



# Efek yang terjadi melalui reseptor estrogen

- Testosteron  $\xrightarrow{\text{aromatase}}$  estradiol
- Pemberian testosteron pada pasien osteoporosis  $\rightarrow$  abnormalitas pada orang dengan defek aromatase, tapi tidak pada orang dengan defek estrogen-reseptor

# Efek testosteron pada tingkat perkembangan kehidupan pria

- Janin (dalam rahim)
  - HCG → testis fetal → testosteron ( ± 8 minggu gestasi)
- Infant
  - Pe ↑ sekresi testosteron oleh testis selama bulan pertama kelahiran (mekanisme belum diketahui)

# Efek estrogen pada tingkat perkembangan kehidupan pria

## Pubertas

- Dimulai pada usia 12 tahun dg me ↑ nya sekresi FSH dan LH dari sel gonadotropin yang distimulasi oleh GnRH (hipotalamus)
- Pe ↑ FSH & LH :
  - Stimulasi testis ( pe ↑ ukuran testis)
  - Pe ↑ produksi testosteron dalam testis ( efek FSH pada sel sertoli) → menstimulasi tubulus seminiferus memproduksi sperma

# Efek estrogen pada tingkat perkembangan kehidupan pria

## Adulthood (dewasa)

- Kadar serum testosteron pada pria dewasa dipertahankan sampai pertengahan masa kehidupan

## Usia tua

- Pe  $\uparrow$  usia : kons testosteron secara gradual me  $\downarrow$  , tapi konsentrasi SHBG me  $\uparrow$  , dampaknya : pe  $\downarrow$  energi, libido, masa otot & kekuatan otot, densitas tulang

# Konsekuensi defisiensi androgen

## 1. Selama tahap perkembangan janin

- Defisiensi testosteron pada fetus pria selama trisemester ke I → difrensiasi seksual tidak sempurna
- Defisiensi testosteron pada trisemester ke II , akibat peny testis atau defisiensi sekresi LH pada fetus :
  - Testis berkembang tdk sempurna (microphallus) → tdk mampu mensekresi LH akibat abnormalitas sintesa GnRH
  - Testis gagal utk turun ke skkortum (cryphochidism)

## 2. Sebelum masa pubertas sempurna

- ✗ Tergantung pada usia & lamanya defisiensi
- ✗ Pe ↓ libido & energi ( defisiensi 1 atau 2 mg)
- ✗ Pe ↓ masa & kekuatan otot ( defisiensi bbrp bulan)
- ✗ Pe ↓ densitas mineral pada tulang ( defisiensi selama 2 tahun)

### 3. Setelah masa pubertas

- ✘ Selama masa fetus sekresi testosteron normal, tapi me ↓ pada masa sebelum pubertas :
  - Pubertas tidak sempurna
  - Eksternal genitalia, sexual hair, masa otot , suara & behaviour tdk berkembang scr sempurna
- ✘ Jika sekresi H pertumb normal , tapi sekresi testosteron abnormal : Efifisa tulang tdk tertutup sempurna & lengan jadi panjang, ginekomastia (pembesaran kel mammae)

# Farmakokinetik

- Testosteron dalam pelarut minyak : cepat diabsorpsi & dimetabolisme sehingga efeknya lemah
- Peroral : absorpsi cepat, efektivitas sangat lemah
- Bentuk ester : bersifat kurang polar , lambat diabsorpsi & OOA lebih panjang



# Farmakokinetik

- Terikat oleh PP (98%) oleh testosteron estradiol binding globulin (TEBG) atau SHBG
- Inaktivasi di hepar menjadi androstenedion, androsteron & etiokolanolon
- Eksreis 90% melalui urin, 6% mel tinja dalam bentuk asal, metabolit & konjugasi

**Tabel 40-5.** Androgen: Preparat-Preparat yang tersedia dan aktivitas relatif androgenik: anabolik pada hewan.

	<b>Aktivitas Androgenik: Anabolik</b>
Testosterone	1:1
Testosterone cypionate	1:1
Testosterone enanthate	1:1
Testosterone propionate	1:1
Methyltestosterone	1:1
Fluoxymesterone	1:2
Menthandrostenolone (methandione)	1:3
Oxymetholone	1:3
Ethylestrenol	1:4 - 1:8
Oxandrolone	1:3 – 1:13
Nandrolone phenpropionate	1:3 – 1:6
Nadrolone decanoate	1:2,5 – 1:4
Stanozolol	1:3 – 1:6
Dromostanolone propionate	1:3 – 1:4

**Tabel 31-1. SEDIAAN ANDROGEN**

<b>Nama sediaan</b>	<b>Kimia</b>	<b>Cara pemberian</b>	<b>Pemakaian klinis</b>	<b>Dosis</b>
1. Testosteron		IM		10-50 mg/3x seminggu
2. Testosteron propionat	ester	IM	Karsinoma payudara	10-25 mg/2-3x seminggu
3. Testosteron sipionat	ester	IM	hipogonadisme pre-pubertas dan hipogonadisme usia dewasa.	100-200 mg/tiap 2-4 minggu.
atau			karsinoma payudara	200-400 mg/tiap 2-4 minggu.
4. Testosteron enantat	ester	IM	stimulai pubertas/pertumbuhan pada kasus spesifik.	individualisasi
5. Metiltestosteron	17 alkil	oral, bukal	- hipogonadisme usia dewasa. - anabolik - karsinoma payudara metastatik	10-50 mg/hari. individualisasi 200 mg/hari.
6. Fluksimesteron	17 alkil	oral	- hipogonadisme usia dewasa. - anabolik - karsinoma payudara metastatik.	10-20 mg/hari. individualisasi 10-30 mg/hari.
7. Danazol	17 alkil	oral	-endometriosis.  - mama fibrosistik - udem angio-neurotik hereditas	tergantung berat penyakit dan respons individual 200-800 mg/hari selama 3-9 bulan. 100-400 mg/hari awal : 400-600 mg/hari lalu turun serendah mungkin yang masih efektif

# Indikasi

1. Terapi substitusi pada defisiensi androgen
2. Efek anabolik: untuk memulihkan protein yg hilang sehubungan dg diet & latihan setelah trauma, bedah, atau imobilisasi jangka panjang
3. Udem angioneurotik hereditier
4. Karsinoma mama : sebagai terapi paliatif

# Indikasi

5. Anemia refrakter : merangsang pembentukan eritropoetin
6. Osteoporosis
7. Perangsang pertumbuhan pada anak laki-laki yg mengalami keterlambatan puber
8. Penuaan
9. Infertilitas & kelainan ginekologi

# Steroid anabolik & penyalahgunaan androgen dalam OR

- Androgen meningkatkan masa otot pada anak laki2 & perempuan
- Steroid anabolik dlm dosis 10-200 kali lebih besar dari produksi normal harian dapat meningkatkan kekuatan & agresivitas sehingga memperbaiki penampilan

# ES dan interaksi obat

- Maskulinisasi
- Feminisasi
- Penghambatan spermatogenesis : androgen dosis rendah jangka panjang → menghambat sekresi LH, FSH dan testosteron → spermatogenesis terhambat
- Hiperplasia prostat
- Gangguan pertumbuhan
- Udem, ikterus & hiperkalsemia

# Antiandrogen

Zat yang menghambat sintesis, sekresi atau kerja androgen

## 1. Estrogen :

- efek berlawanan dg androgen
- Penghambat kuat sekresi gonadotropin  
→ hambatan sekresi testosteron



# Antiandrogen

## 2. Progesteron : antiandrogen lemah

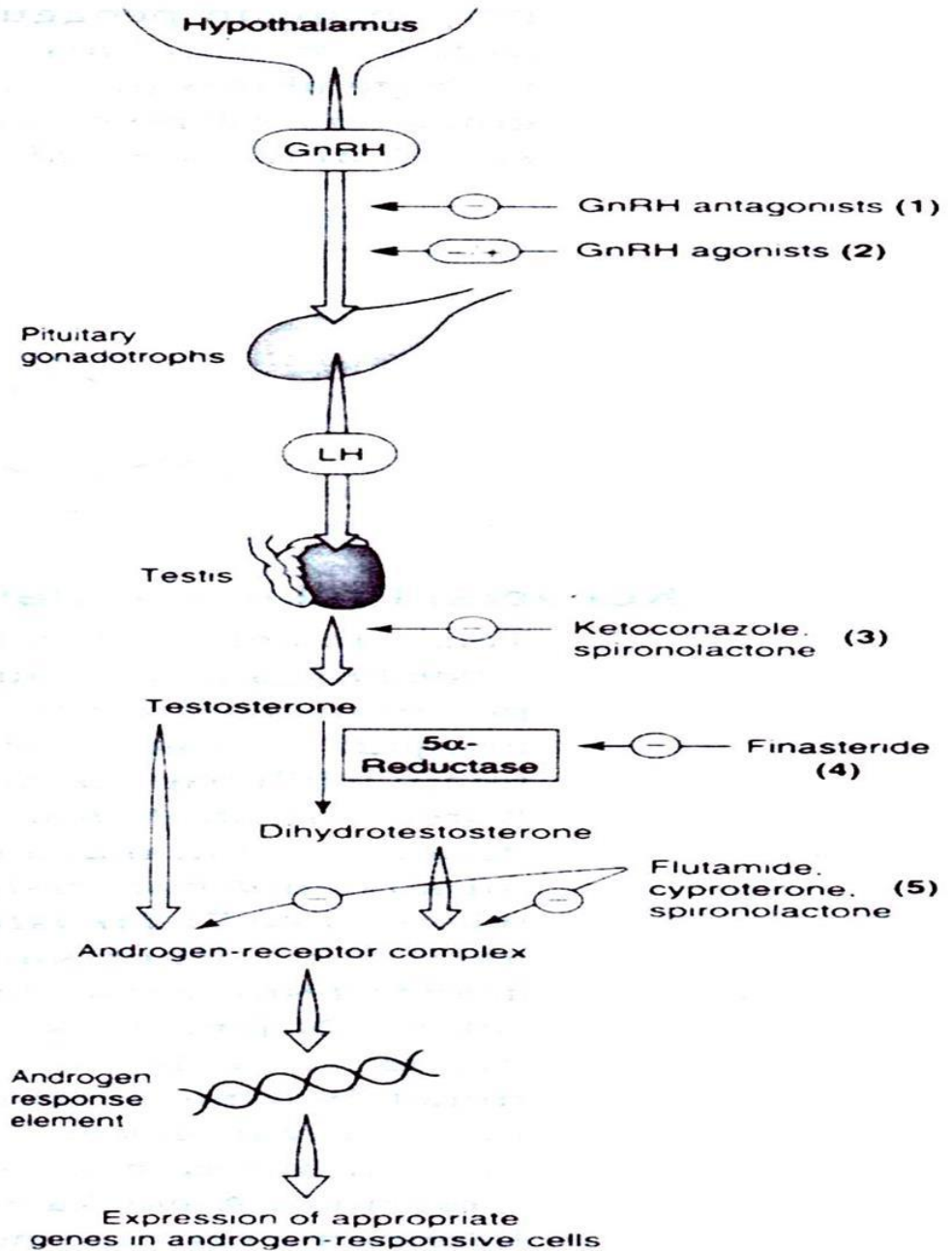
- Siproteron asetat : antiandrogen paling kuat , bersifat progestogenik & menghambat sekresi gonadotropin
- Klormadinon asetat : analog siproteron

3. Flutamid : antiandrogen yg bukan steroid, untuk kanker prostat 3x sehari , diberi bersama GnRH analog (gosarelin, buserelin)

# Antiandrogen

## 4. Azasteroid, finasterid :

penghambat kompetitif 5 alfa reduktase, me ↓ kadar DHT plasma & prostat tanpa pe ↑ LH atau testosteron



**Gambar 40-7.** Pengaturan sekresi dan aktivitas androgen dan beberapa titik tangkap kerja antiandrogen. (1), inhibitor kompetitif reseptor GnRH, (2) stimulasi (+, pemberian secara pulsasi/berdenyut) atau inhibitor melalui desensitisasi reseptor GnRH (-, pemberian secara terus-menerus); (3) penurunan sintesis *testosterone* pada testis; (4) penurunan sintesis *dehydrotestosterone* melalui hambatan pada *5 $\alpha$ -reductase*; (5) kompetisi pada ikatan dengan reseptor androgen sitosol.]

# KONTRASEPSI HORMONAL PRIA

## FUNGSI TESTOSTERON

- Mempebesar ukuran testis dan tubulus seminiferous serta dalam proses spermatogenesis
- Berperan dlm perkembangan & pemeliharaan organ sex sekunder
- Berperan dalam metabolisme protein

# PREPARAT KONTRASEPSI HORMONAL PRIA

- ✚ Ester androgen: testosteron buciklat, testosteron undekanoat.
- ✚ Kombinasi androgen dg analog GnRH : dicapeptil, busurelin & nafarelin dg testosteron
- ✚ Kombinasi androgen dg antagonis GnRH: ganirelix & cetroelix dg testosteron

# PREPARAT KONTRASEPSI HORMONAL PRIA

- Kombinasi progesteron dg androgen :  
DMPA, danazol , cyproteron asetat,  
levonorgestrel dg testosteron .
- Kombinasi antiandrogen & androgen :  
Cyproterone acetat bersifat antiandrogen  
& progesteron → mensupresi  
gonadotropin dan spermatogenesis →  
maturasi sperma di epididimis terhambat

## HORMONAL PRIA

- Steroid anabolik androgenik : 19 nortestostron (19-NT) : infertilitas  $\uparrow$  , libido tdk berpengaruh, tdk timbulkan gangguan metabolik, prostat & tingkah laku
- Kombinasi dg DMPA : terjadi supresi gonadotropin & testosteron
- Diharapkan menjadi kontrasepsi pria di masa depan

# KENDALA PADA KONTRASEPSI HORMONAL PRIA

- Anatomi & fisiologi organ sex pria lebih rumit dibandingkan wanita, saling berhubungan antara satu dg yang lain → intervensi thsp suatu organ, maka organ lain akan terpengaruh
- Pria tdk punya siklus haid sebagaimana wanita sulit utk mengatur kapan obat akan diberikan
- Libido<sup>↑</sup> dipengaruhi oleh testosteron
- Pria tdk pat uh utk kontrol ke klinik /dr → dr. sulit utk menilai efektivitas kontrasepsi tsb