

**PADAM (*PARTIAL ANDROGEN DEFICIENCY IN AGING MALE*)
BUKAN AKHIR DARI SEGALANYA BAGI PRIA LANSIA**



**UNIVERSITAS AIRLANGGA
BADAN HUKUM MILIK NEGARA**

Pidato

Disampaikan pada Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam Bidang Urologi
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
di Surabaya pada Hari Sabtu, Tanggal 18 September 2010

Oleh

SABILAL ALIF

131 (09) 1089E



AIRLANGGA UNIVERSITY PRESS

**PADAM (PARTIAL ANDROGEN DEFICIENCY IN AGING MALE)
BUKAN AKHIR DARI SEGALANYA BAGI PRIA LANSIA**



**UNIVERSITAS AIRLANGGA
BADAN HUKUM MILIK NEGARA**

Pidato

Disampaikan pada Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam Bidang Urologi
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
di Surabaya pada Hari Sabtu, Tanggal 18 September 2010

Oleh

SABILAL ALIF



UNIVERSITAS AIRLANGGA
BADAN HUKUM MILIK NEGARA



Buku ini khusus dicetak dan diperbanyak untuk acara
Pengukuhan Guru Besar di Universitas Airlangga
Tanggal 18 September 2010

Dicetak: Airlangga University Press
Isi di luar tanggung jawab AUP

Bismillah, alhamdulillah wa sholatu Allahi wa barakatuh,
Selamat Pagi dan Salam Segala,

Yang terhormat,

Ketua dan Anggota Majelis Wali Amanat Universitas Airlangga,
Ketua dan Sekretaris beserta para Anggota Senat Akademik
Universitas Airlangga,

Rector dan Para Wakil Rector Universitas Airlangga,

Para Guru Besar Universitas Airlangga dan Para Guru Besar Tamu,

Para Dekan dan Wakil Dekan di Lingkungan Universitas Airlangga,

Para Pimpinan Lembaga di Lingkungan Universitas Airlangga,

Para Pimpinan dan Wakil Direktur Rumah Sakit Umum Daerah

Airlangga,

Para Pimpinan Pimpinan Rumah Sakit Swasta di

Airlangga, dan Senasap Sivil

Para Tamu dan Senasap Dokter Spesialis Urologi, serta

Para Tamu dan Hadirin yang saya muliakan.

Hadirin yang saya muliakan,

Pada kesempatan yang berbahagia ini, marilah kita perhatikan

keberhasilan kita sebagai bangsa yang telah melahirkan tokoh

yang telah berprestasi di berbagai bidang, sehingga kita dapat berbangga

dan berprestasi di berbagai bidang, sehingga kita dapat berbangga

dan berprestasi di berbagai bidang, sehingga kita dapat berbangga

dan berprestasi di berbagai bidang, sehingga kita dapat berbangga

dan berprestasi di berbagai bidang, sehingga kita dapat berbangga

dan berprestasi di berbagai bidang, sehingga kita dapat berbangga

dan berprestasi di berbagai bidang, sehingga kita dapat berbangga

dan berprestasi di berbagai bidang, sehingga kita dapat berbangga

dan berprestasi di berbagai bidang, sehingga kita dapat berbangga

dan berprestasi di berbagai bidang, sehingga kita dapat berbangga

dan berprestasi di berbagai bidang, sehingga kita dapat berbangga

dan berprestasi di berbagai bidang, sehingga kita dapat berbangga

dan berprestasi di berbagai bidang, sehingga kita dapat berbangga

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh,
Selamat Pagi dan Salam Sejahtera,

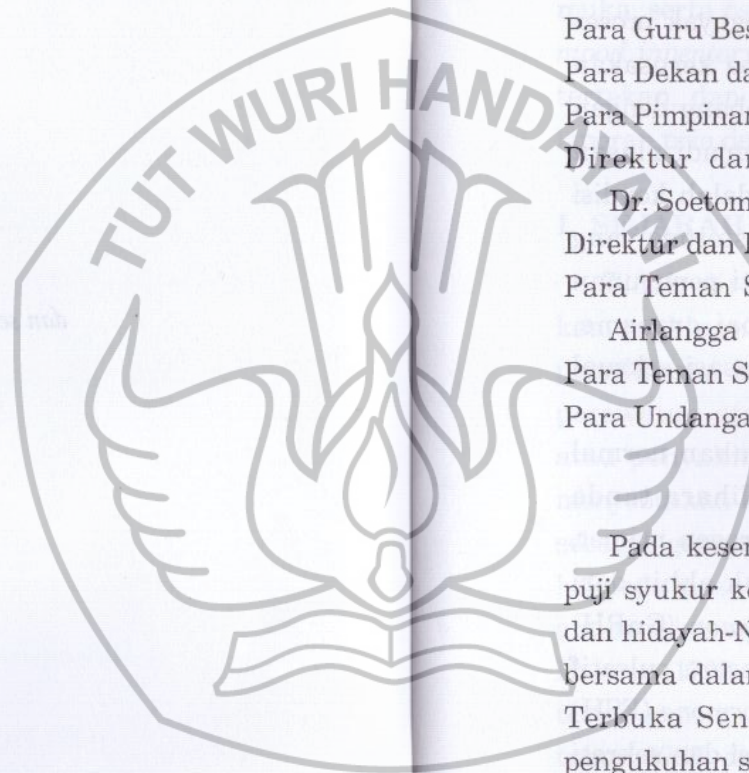
Yang terhormat,

Ketua dan Anggota Majelis Wali Amanat Universitas Airlangga,
 Ketua dan Sekretaris beserta para Anggota Senat Akademik
 Universitas Airlangga,
 Rektor dan Para Wakil Rektor Universitas Airlangga,
 Para Guru Besar Universitas Airlangga dan Para Guru Besar Tamu,
 Para Dekan dan Wakil Dekan di Lingkungan Universitas Airlangga,
 Para Pimpinan Lembaga di Lingkungan Universitas Airlangga,
 Direktur dan Wakil Direktur Rumah Sakit Umum Daerah
 Dr. Soetomo,
 Direktur dan Pimpinan Rumah Sakit Swasta di Surabaya,
 Para Teman Sejawat dan Segenap Sivitas Akademika Universitas
 Airlangga
 Para Teman Sejawat Dokter Spesialis Urologi, serta
 Para Undangan dan Hadirin yang saya muliakan.

Pada kesempatan yang berbahagia ini, marilah kita panjatkan
 puji syukur kehadirat Allah swt yang telah melimpahkan rahmat
 dan hidayah-Nya kepada kita semua, sehingga kita dapat berkumpul
 bersama dalam keadaan sehat walafiat untuk menghadiri Sidang
 Terbuka Senat Akademik Universitas Airlangga dalam acara
 pengukuhan saya sebagai Guru Besar bidang Urologi pada Fakultas
 Kedokteran Universitas Airlangga.

Hadirin yang saya muliakan,

Pada kesempatan ini perkenankan saya menyampaikan pidato
 pengukuhan dengan judul:



PADAM (*PARTIAL ANDROGEN DEFICIENCY IN AGING MALE*) BUKAN AKHIR DARI SEGALANYA BAGI PRIA LANSIA

Androgen merupakan bagian yang sangat penting dalam kehidupan kaum pria. Testosterone adalah androgen manusia yang paling penting. Selama masa embrional testosterone menentukan diferensiasi organ seksual, perkembangan masa pubertas hingga dewasa¹ dan saat dewasa, testosterone menentukan fenotip pria.² Sebagai salah satu hormon seks yang memengaruhi banyak proses fisiologi, defisiensi testosterone menyebabkan beberapa kerusakan fungsi tubuh. Jumlah produksi androgen harus seimbang dengan ekskresi dan klirens metabolik,³ hal ini sering menjadi alasan pasien mencari pertolongan medis. Hipogonadisme adalah kondisi medis yang ditandai dengan rendahnya serum testosterone yang berhubungan dengan tanda dan gejala seksual seperti penurunan libido, disfungsi ereksi, kesulitan dalam mencapai orgasme, penurunan intensitas orgasme, serta penurunan sensasi seksual penis.

Testosterone bertanggung jawab dalam pertumbuhan normal dan perkembangan organ seksual pria dan memelihara tanda seks sekunder. Testosterone merupakan hormon androgen primer, di mana produksi dan sekresinya merupakan produk akhir dari serial interaksi hormonal. *Gonadotropin-releasing hormon* (GnRH) disekresikan oleh hipotalamus dan kontrol sekresi secara pulsatif dari *luteinizing hormon* (LH) dan *folicle-stimulating hormone* (FSH) dilakukan oleh hipofise anterior. LH mengatur produksi dan sekresi testosterone dari sel *Leydig* testis, sedangkan FSH merangsang spermatogenesis. Ketika testis tidak memproduksi testosterone secara normal, maka akan terjadi defisiensi testosterone. *Hipergonadotropik hipogonadism* primer disebabkan oleh kerusakan testis, di mana kadar testosterone rendah sedangkan gonadotropin meningkat, sedangkan hipogonadisme sekunder disebabkan oleh

sekresi gonadotropin yang tidak mencukupi. Hal ini ditunjukkan dengan level testosterone rendah, level LH dan FSH juga rendah atau rendah-normal.⁴ Selama masa pre-pubertas, hipogonadisme secara umum ditandai dengan alat genitalia seperti anak-anak dan kurangnya sifat kejantanan. Perkembangan hipogonadisme setelah pubertas sering menyebabkan keluhan seperti kurangnya libido, disfungsi ereksi, infertilitas, ginekomastia, penurunan kejantanan, perubahan komposisi tubuh, pengurangan jumlah rambut tubuh dan muka, serta osteoporosis.⁵ Selain itu keluhan lainnya menunjukkan *mood inventory scores* pada pria cenderung pemarah, kebingungan, tertekan, dan kelemahan yang secara nyata lebih tinggi daripada laporan pria dengan level testosterone yang normal.⁶

I. SEJARAH RISET PADA AGING MALE

Tidak diragukan lagi, di semua periode sejarah manusia, kemungkinan untuk memperpanjang hidup manusia termasuk pemeliharaan kemaskulinannya membutuhkan perhatian lebih dari perawatan atau penyembuhan infeksi, kardiovaskular, mental, atau penyakit tumor. Christian Wilhelm Hufeland (1762–1836) menyebutkan ketidakberhasilan usaha untuk memperpanjang hidup sebagai 'gerontokomic'. Lebih lanjut, dalam menjelaskan tentang hal-hal pada masa lampau, kita sering tidak mampu untuk membedakan antara fakta sejarah, mistik, dongeng atau pemahaman religius. John Hunter (1728–1793) mendemonstrasikan eksperimen transplantasi testis, sementara itu mempelajari teknik transplantasi jaringan pada tahun 1767, dan hampir seabad kemudian, Arnold Berthold (1801–1863) menghubungkan fisiologi dan perubahan tingkah laku dari kastrasi pada zat yang dikeluarkan testis.⁷

Untuk alasan yang tidak jelas, *climacteric* tidak digunakan lagi pada hubungannya dengan *aging male* selama lebih dari 100 tahun, meskipun masalah itu pada umumnya didiskusikan oleh ilmuwan-ilmuwan lain, seperti yang didemonstrasikan pada

penelitian Charles Edouard Brown-Sequard. Pada Juli 1910, Archibald Church, Profesor penyakit saraf dan mental di Chicago, Illinois, USA, mempublikasikan artikelnya tentang 'gangguan saraf dan mental pada *male climacteric*', tidak mensitasi apa pun dari penelitian-penelitian terdahulu.⁸ Pada Oktober 1910, seorang dokter dari Jerman Kurt Mendel,⁹ dan yang merespon artikel Mendel, Bernard Hollander¹⁰ dari Inggris, keduanya mempublikasikan artikel berjudul 'Die Wechseljahre des Mannes (*Climacterium virile*)' mengklaim bahwa mereka juga waspada pada keadaan klinis ini dan telah merawat pasien lebih dari seabad terakhir. Pada tahun 1916, Dermatologis dan Sexologis Max Marcuse dari Berlin menggambarkan koneksi antara '*climacterium virile*' dan beberapa gangguan atau perubahan urosexual prostat, membuat para urolog memiliki ketertarikan tersendiri pada pekerjaannya.¹¹ Pada kebanyakan pasiennya, dia mendeteksi prostat kecil dan lunak, suatu keadaan yang dia sebut 'Prostata-Atonie'. August Werner dari St Louis, USA, memperkenalkan kembali *male climacteric* (dari Yunani untuk '*rung of a ladder*') pada akhir tahun 1930-an dan sampai hari ini namanya masih dihubungkan dengan hal tersebut oleh banyak pengarang.⁷

Leo Stanley, seorang dokter yang bekerja di Penjara San Quentin di California, mendemonstrasikan 1000 implantasi jaringan testis kepada 656 narapidana di bawah pengawasannya. Tidak seperti Lespinnasse, Stanley menggunakan testis kambing, biri-biri, babi hutan, atau rusa. Dia memotong testis dan memasukkannya ke dalam sebuah tempat, supaya dia bisa menaruhnya ke dalam tabung tekanan untuk disuntikkan di bawah kulit abdomen. Stanley melaporkan banyak perbaikan dalam kualitas impoten dari pasiennya.¹²

II. MEKANISME DEFISIENSI TESTOSTERONE

Defisiensi testosterone menurut dasar terminologi sesuai dengan gambaran klinik yang timbul pada laki-laki dewasa dapat berupa

andropause di antaranya *androgen deficiency in aging male* (ADAM) dan *partial androgen deficiency in aging male* (PADAM); dan *androgen deficiency syndrome* (ADS) di antaranya kombinasi primer dan sekunder hipogonadisme, *late onset hipogonadism* (LOH), *male climacteric*, dan *male menopause*.¹³

Defisiensi testosterone dapat terjadi karena: 1) terganggunya sintesis atau regulasi androgen; 2) peningkatan *androgen binding protein*; 3) penurunan respon jaringan; 4) penurunan aktivitas reseptor androgen; 5) terganggunya proses transkripsi dan translasi steroid hormon.¹⁴

Gangguan sintesis dan regulasi androgen dapat disebabkan oleh beberapa hal di antaranya: 1) penuaan (*aging*), pada usia tua terjadi perubahan, baik pada proses sintesis maupun regulasi dari androgen, hal ini disebabkan oleh penurunan efikasi LH dalam merangsang produksi androgen; 2) faktor yang menyangkut testis di antaranya gangguan perkembangan testis (*undescensus* atau *late descensus*), aging testis (penurunan jumlah sel *Leydig*, peningkatan fibrosis, penurunan perfusi, dan perubahan steroidogenesis), infeksi (orchitis), temperatur dan trauma pada testis; 3) stres, diet rendah kolesterol, alkohol, obat-obatan (antidepresan, antipsikosa, aminoglutetamid, ketokonazol dan beberapa obat hipoglikemik oral).¹⁴

Pengamatan klinis bahwa penuaan pada pria menyebabkan penurunan bertahap dalam produksi testosterone, menyebabkan penyelidikan histologis terhadap jumlah sel *Leydig* testis manusia. Dalam sebuah studi kuantitatif awal, testis diambil pada otopsi kematian mendadak pada pria berusia 18–87 tahun, Kaler dan Neaves (1978) mencatat bahwa total volume sel *Leydig* menurun secara signifikan dengan usia dan bahwa perubahan ini terutama didorong oleh penurunan jumlah mutlak dari sel *Leydig*. Dari studi tersebut, diperkirakan bahwa sepasang testis pria muda (20 tahun) memiliki 700 juta sel *Leydig* dan mengalami pengikisan dari sekitar 80 juta sel per dekade kehidupan. Otopsi lain juga menunjukkan bahwa tingkat serum LH secara signifikan lebih tinggi pada laki-

laki yang lebih tua dibandingkan dengan laki-laki yang lebih muda, memberikan kesamaan fisiologi terhadap studi sel *Leydig*.¹⁵

III. PENGARUH LANJUT USIA PADA ORGAN/SISTEM

1. Testosterone dan metabolisme glukosa

Sindroma metabolik berkaitan dengan serangkaian abnormalitas yang meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan timbulnya diabetes mellitus. Resistensi terhadap insulin adalah faktor kunci untuk mengelompokkan faktor risiko. Hipogonadism sering didapatkan pada sindroma metabolik dan beberapa studi menunjukkan bahwa risiko penyakit kardiovaskular dapat diperbaiki dengan pemberian testosterone. Pada laki-laki dengan hipogonadism terjadi peningkatan leptin, obesitas dan insulin yang dapat kembali normal dengan pemberian terapi testosterone, yang juga dapat mengurangi massa lemak perut dan meningkatkan aktivitas insulin. Pemberian testosterone pada pria tua dapat menurunkan lemak visceral dan konsentrasi glukosa dan meningkatkan sensitivitas insulin. Hipogonadism berkorelasi dengan kadar glukosa dalam serum yang tinggi, kadar trigliserida yang tinggi, massa tubuh yang besar, ratio pinggang-pelvis yang tinggi, massa lemak tubuh yang tinggi, indeks resistensi insulin puasa yang tinggi. Terapi dengan testosterone dapat memperbaiki sindroma metabolik, khususnya pada pria tua dengan kelebihan berat badan.¹⁶

2. Androgen dan otak

Meskipun hubungan antara hipogonadism dan depresi belum dapat disimpulkan, namun studi menunjukkan peningkatan kesejahteraan pada pria tua dengan hipogonadism dan pada pria hipogonadism dengan HIV. Terdapat perbedaan gender pada area kognitif seperti kemampuan verbal, tes spasial yang mengarah pada perkembangan pengaruh testosterone. Studi pada pria dengan

hipogonadism menunjukkan beberapa kemampuan kognitif dapat diperbaiki dengan pemberian terapi substitusi, tetapi hal ini tidak selalu terjadi mengingat banyak faktor yang menyebabkan gangguan kognitif.¹⁶

3. Perubahan biologi testis pada usia lanjut

Sel Leydig

Sel Leydig terletak diantara tubuli seminiferi, bertanggung jawab pada 95% produksi testosterone. Penelitian oleh Kaler & Neaves pada otopsi testis pada laki-laki usia 18–87 tahun yang baru meninggal dunia didapatkan hasil bahwa total volume sel Leydig menurun secara signifikan seiring dengan bertambahnya usia. Pada usia 20 tahun, dua buah testis memiliki 700 juta sel Leydig dan akan berkurang 80 juta setiap dekadanya. Pada studi otopsi lainnya didapatkan hasil bahwa kadar luteinizing hormone (LH) dalam serum sangat tinggi pada usia lanjut bila dibandingkan dengan usia muda.^{16–18}

Testosterone

Fenomena penurunan androgen secara progresif seiring dengan bertambahnya usia dikenal dengan istilah *male menopause*, *male climacteric*, *andropause* atau yang lebih tepat *partial androgen deficiency in aging male* (PADAM). Kadar testosterone dalam serum akan turun secara progresif dimulai dekade ke-3, hal tersebut terutama disebabkan oleh berkurangnya massa sel Leydig. Penurunan tersebut mungkin berhubungan dengan perubahan pada ritme sirkadian dan homeostatis hipotalamus-pituitary dalam mengontrol sekresi LH, yang meregulasi produksi testosterone. Jadi mekanisme yang terjadi pada level testis dan hipotalamus-pituitary itulah yang menyebabkan penurunan testosterone pada usia lanjut.^{16,17,19}

Sel Sertoli

Pada studi anatomi populasi sel sertoli menunjukkan bahwa pada pria usia muda memiliki 500 juta sel Sertoli, sama halnya dengan sel Leydig, pada usia lanjut juga terjadi penurunan jumlah sel Sertoli.¹⁹

Spermatogenesis

Pada usia lanjut terjadi perubahan berupa penurunan jumlah dan panjang tubuli seminiferi. Pada penghitungan jumlah sperma yang mature juga menunjukkan penurunan seiring bertambahnya usia. Penurunan produksi sperma tersebut lebih dikarenakan oleh penurunan spermatosit atau penurunan proliferasi spermatogonium daripada degenerasi sel. Sedangkan kadar follicle stimulating hormone (FSH) meningkat rata-rata 3 kali pada usia tua bila dibandingkan dengan usia muda.¹⁹

Kualitas semen

Studi cross sectional mendapatkan penurunan dan sebagian lagi tidak ada perubahan pada konsentrasi sperma yang diejakulasikan dari laki-laki usia muda dan tua. Sebagian besar studi menunjukkan bahwa motilitas sperma lebih jelek pada usia tua daripada usia muda, dengan rata-rata penurunan motilitas 0,7% per tahun setelah usia 30 tahun.¹⁹

Fertilitas

Efek penuaan pada fertilitas masih kontroversi, karena fertilitas pada usia tua juga dipengaruhi penuaan pada pasangan wanitanya dan penurunan frekuensi koitus.¹⁹

4. Genetik

Pada usia tua sering terjadi trisomy, khususnya trisomy 21 dan sindroma Down. Suatu studi permulaan sitogenetik sperma pada pria subur menunjukkan 10% kejadian kromosom sperma abnormal,

tetapi tidak ada hubungan antara usia tua dengan frekuensi abnormal numerical (aneuploidi) pada kromosom sperma. Studi terbaru menggunakan teknologi *fluorescence in situ hybridization* (FISH) yang lebih sensitif menunjukkan hasil yang lebih jelas hubungan antara usia tua dengan aneuploidi sperma. Menariknya, usia tua meningkatkan pembelahan pada sperma dengan kromosom sex aneuploidi, terdapat hubungan linier antara usia tua dengan frekuensi anomali struktur dari sperma.¹⁹

Penjelasan untuk hal tersebut di atas adalah pembelahan sel pada proses spermatogenesis mengakibatkan sel germinal berisiko untuk terjadi injuri pada kromosom, terutama bila terpapar dengan elastogen yang kerap terjadi pada usia tua. Bagaimanapun juga belum ada bukti peningkatan anomali anatomi struktur kromosom pada keturunan yang orang tuanya berusia lanjut.¹⁹

Satu defek pada sperma adalah hasil dari *error* pada proses replikasi DNA. Hingga saat ini masih sulit untuk menilai kelainan pada sperma. Perkembangan gen tunggal yang bermutasi memengaruhi karakteristik dan kelanjutan proses pembelahan sel pada spermatogenesis. Saat pubertas, terjadi 30 pembelahan sel spermatogonium, menghasilkan banyak sekali sel undifferentiated. Setelah pubertas terjadi 23 pembelahan sel per tahun. Hingga usia 35 tahun telah terjadi 540 pembelahan. Hal ini menegaskan bahwa banyaknya pembelahan sel punca spermatogonium yang terjadi pada usia tua menyebabkan meningkatnya *error* pada transkripsi DNA, sumber defek pada gen tunggal.¹⁹

5. Usia Tua dan Kelahiran Abnormal dan Penyakit pada Keturunan

Meskipun insiden kelainan kromosom pada anak-anak tidak jelas berhubungan dengan usia tua, tapi tidak ada yang mempertanyakan hubungan antara usia tua dengan peningkatan kejadian kelainan autosom dominan pada keturunan. Pada laki-laki usia < 29 tahun, risiko mutasi yang terjadi pada keturunan adalah 0,22 per 1000

kelahiran. Pada laki-laki usia 40–44 tahun, risikonya menjadi 4,5 per 1000 kelahiran. Kurva risiko tersebut mirip dengan yang terjadi pada wanita usia tua. Postulat mekanisme genetik ini juga dipakai untuk menerangkan hubungan kuat antara usia tua pada pria dengan kejadian skizofrenia pada keturunannya.¹⁹

Studi tentang kelahiran abnormal menunjukkan bahwa pada pria usia 40 tahun memiliki insiden memiliki bayi cacat 20% lebih besar, meningkatkan kemungkinan terjadinya septal defek, atrial defek dan situs inversus. Secara umum, risiko kelahiran cacat kecil pada sperma pada usia kurang dari 50 tahun.¹⁹

IV. DIAGNOSIS PADAM

Sebagai seleksi awal kita menggunakan daftar 10 pertanyaan untuk memudahkan kita melakukan *screening* apakah seseorang mengalami PADAM atau tidak.²⁰

Tes Andropause:

1. Apakah libido atau dorongan seksual anda menurun akhir-akhir ini?
2. Apakah anda merasa lemah, kurang tenaga?
3. Apakah daya tahan dan kekuatan fisik anda menurun?
4. Apakah tinggi badan anda berkurang?
5. Apakah anda merasa kenikmatan hidup menurun?
6. Apakah anda merasa kesal atau cepat marah?
7. Apakah ereksi anda kurang kuat?
8. Apakah anda merasakan penurunan kemampuan dalam berolah raga?
9. Apakah anda sering mengantuk dan tertidur sesudah makan malam?
10. Apakah anda merasakan adanya perubahan atau penurunan prestasi kerja?

Jika jawaban nomor 1 dan 7 adalah “ya”, atau ada 3 jawaban “ya” pada nomor manapun kemungkinan besar kadar testosteron anda menurun atau mengalami andropause.

V. TERAPI SULIH TESTOSTERONE

1. Oral

Penggunaan testosterone natural dalam bentuk seperti yang disekresikan oleh testis untuk terapi sulih merupakan hal yang mungkin untuk dilakukan. Pemberian testosterone bebas oral, akan diabsorbsi dengan baik oleh usus namun akan dimetabolisme secara lengkap oleh hati dalam *first pass effect*, sehingga gagal untuk mencapai target organ. Sekitar 400 hingga 600 mg testosterone diberikan oral. Dengan cara pemberian seperti ini, menyebabkan sejumlah testosterone menjadi tidak efisien dan kemungkinan efek jangka panjang juga sulit untuk dievaluasi, dan hal ini memerlukan penelitian lebih lanjut.¹

Testosterone Undecanoate

Untuk menghindari *first pass effect* dalam hati setelah pemberian oral, testosterone diesterifikasi dengan asam dekanat pada posisi 17β. Molekul rantai alifatik yang panjang ini akan diresorbsi dalam pembuluh limfe sehingga testosterone dapat memasuki sirkulasi melalui duktus torasikus masuk ke dalam vena subklavia, yang kemudian menuju target organ lebih dahulu sebelum dimetabolisme oleh hati. Resorbsi ini akan lebih baik bila testosterone oral diiringi dengan makan daging yang mengandung lemak.¹

Testosterone undecanoate untuk substitusi oral telah digunakan selama lebih dari satu dekade, dan pertama kali dilakukan di China walau *testosterone undecanoate* diberikan secara intramuskular dalam minyak biji teh (125 mg/ml) dan memiliki durasi kerja yang lebih lama.

Testosterone undecanoate tersedia dalam kapsul 40 mg di mana testosterone terlarut dalam minyak (Andriol[®]), karena testosterone merupakan 63% dari berat molekul, satu kapsul mengandung 25 mg testosterone. Kadar serum mencapai puncaknya 2 hingga 6 jam setelah diminum.²¹ Hal ini berarti dibutuhkan 2 hingga 4 kapsul perhari yang akan didistribusikan ke seluruh tubuh untuk

substitusi. Meskipun konsentrasi testosterone yang diberikan relatif tinggi, tidak ditemukan efek jangka panjang ataupun efek toksik.²² *Testosterone undecanoate* merupakan terapi substitusi yang paling sesuai untuk pasien yang memiliki kapasitas residual dalam mensekresi testosterone.

Methyl Testosterone dan Fluoxymesteron

Beberapa usaha telah dilakukan untuk memodifikasi molekul testosterone secara kimiawi agar dapat diberikan oral secara efektif. Telah diketahui bahwa derivat testosterone yang berupa 17α -methyl testosterone merupakan preparat androgen yang efektif diberikan oral. 17α -methyl testosterone akan segera diabsorpsi dan kadar maksimal dalam darah akan tercapai 90 hingga 120 menit setelah diminum. 17α -methyl testosterone merupakan hasil dari penelitian yang dilakukan segera setelah testosterone berhasil disintesis tahun 1935 dengan cara memodifikasi molekulnya. Group methyl pada posisi 17α akan melindungi molekul testosterone dari metabolisme hati sehingga dapat mencapai target organ setelah pemberian oral. Namun penggunaan jangka panjang, akan dapat meningkatkan enzim hati, seperti pada kolestasis dan *peliosis*.¹

Fluoxymesteron juga mengandung sebuah gugus methyl pada posisi 17α yang ditambahkan pada sebuah atom fluoride dan gugus hidroksil. Meskipun modifikasi ini membuat fluoxymesteron menjadi preparat testosterone yang sangat efektif, gugus 17α akan menyebabkan toksik pada hati. Oleh karena alasan inilah pabrik di Jerman menghilangkan substansi ini, pertama sebagai substansi tunggal dan kemudian penggunaan preparat kombinasi ini dilarang. Namun oleh karena preparat ini masih tersedia di negara-negara lain, sebaiknya perlu diperhatikan efek samping toksisitasnya. Secara umum, metilasi 17α pada seluruh preparat androgen dapat menyebabkan toksik pada hati sehingga preparat ini dianggap sudah ketinggalan.

Mesterolone

Mesterolone adalah turunan dari 5α -reduksi testosterone yang merupakan hasil metabolit dari 5α -dihidrotestosterone (DHT) dan preparat inipun tidak dimetabolisme oleh hati meskipun diberikan oral. Namun sebagai salah satu dari turunan dari DHT, mesterolone hanya mampu berkompensasi seperti fungsi DHT dan tidak dapat menghasilkan efek testosterone dengan segera serta akan mengalami aromatisasi menjadi estrogen. Oleh karena tidak memiliki spektrum testosterone yang penuh, di mana hal ini sangat dibutuhkan untuk terapi sulih hormon, maka mesterolone tidak cocok untuk substitusi pada hipogonadisme.¹ Mesterolone yang merupakan turunan dari 5α -reduksi testosterone, hasil metabolit dari 5α -dihidrotestosterone (DHT), dapat terlindung dari metabolisme cepat oleh hati dengan adanya gugus metil pada posisi 1 yang kemudian akan aktif jika diberikan oral, serta tidak menjadi toksik bagi hati. Tidak seperti testosterone, mesterolone tidak dapat dimetabolisme menjadi estrogen dan pada tingkat molekular bekerja seperti DHT. Oleh karena keefektifannya dalam menekan sekresi gonadotropin terbatas, maka mesterolone hanya digunakan untuk kondisi androgen yang tidak lengkap.

2. Pemberian Buccal

Penggabungan testosterone ke dalam *cyclic dextrin* merupakan sebuah perkembangan terbaru dalam terapi androgen. Penggabungan ke dalam matriks karbohidrat ini memungkinkan testosterone untuk dilarutkan dalam larutan aqua. Sejak percobaan pertama yang telah menunjukkan bahwa pemberian testosterone yang digabungkan ke dalam *cyclodextrin* secara sublingual atau melalui mukosa pipi, serum testosterone mengalami peningkatan yang cukup tajam, tetapi akan segera mengalami penurunan setelah substansi tersebut terlarut, sehingga perlu diberikan preparat yang multipel sebagai terapi substitusi. Sedangkan kerugiannya hampir sama dengan *testosterone undecanoate*.²³

Pemberian testosterone melalui mukosa pipi dapat langsung mencapai sirkulasi sistemik tanpa harus melewati hati sehingga *first-pass clearance* dapat dihindari. Jika dibandingkan dengan pemberian secara sublingual, mukosa pipi kurang permeabel dan secara potensial lebih cocok untuk sistem transport yang berkala. Pada sebuah penelitian secara acak, dengan *double blind*, dilakukan pengamatan pada pasien hipogonadal melalui plasebo terkontrol dengan memberikan 10 mg atau tablet buccal plasebo yang menunjukkan adanya farmakokinetik yang kurang menyenangkan di mana kadar serum testosterone jauh melebihi nilai normal dan turun mencapai kadar terendah segera setelah enam jam pemberian oral.¹

3. Preparat Testosterone Intramuskular

Testosterone Enanthate

Testosterone cypionate dan enanthate merupakan preparat yang sering digunakan secara parenteral dan aman untuk pengganti hormon pada orang dengan hipogonadal. Testosterone diesterifikasi untuk menghambat degradasi dan membuatnya menjadi larut dalam minyak sebagai bahan pembawa untuk injeksi pada jaringan otot. Pada orang yang berusia antara 20 hingga 50 tahun, injeksi 200 hingga 300 mg testosterone enanthate intramuskular secara umum sudah mencukupi untuk dapat memproduksi kadar serum testosterone yang pada permulaannya mencapai supranormal. Di mana $t_{max} = 10h^9$ dan kemudian akan turun dalam batas normal setelah 14 hari kemudian. Fluktuasi kadar testosterone dapat menghasilkan libido, fungsi seksual, energi dan suasana mood yang bervariasi. Beberapa pasien mungkin akan merasa tidak nyaman oleh karena memerlukan beberapa kali injeksi. Peningkatan dosis dari 300 hingga 400 mg dapat memelihara kadar *eugonadal* dari serum testosterone selama lebih dari tiga minggu, tetapi dengan pemberian dosis yang lebih tinggi tidak akan memperpanjang periode *eugonadal*.

Testosterone Ester Lainnya

Testosterone cypionate dan testosterone cyclohexane-carboxylate, telah terdapat di beberapa negara, memiliki farmakokinetik yang menyerupai testosterone enanthate dan, memiliki manfaat maupun efek yang sama pula.¹ Testosterone propionat (Testoviron^R) memiliki waktu paruh yang pendek sesuai dengan rantai ikatannya yang pendek. Bila testosterone undecanoate yang terlarut dalam minyak diberikan secara intramuskular akan memiliki waktu paruh yang lebih panjang dibanding dengan testosterone enanthate. Waktu paruh yang lebih panjang tersebut bukan hanya dikarenakan oleh adanya gugus ester tetapi juga oleh volume dan bahan pembawa saat pemberian.²⁴ Durasi yang lebih lama tersebut ditambah dengan kadar permulaan dari serum testosterone yang rendah menyebabkan preparat ini memiliki keunggulan dibanding testosterone enanthate.

Testosterone Microsphere

Penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan depo preparat testosterone yang baru yaitu dengan menambahkan testosterone ke dalam *polylactide-coglycolide microsphere*. Awal penelitian klinis dengan modalitas ini menunjukkan nilai serum testosterone mencapai kadar yang fisiologis kurang lebih selama 70 hari setelah injeksi tunggal.²⁵ Matriks *microsphere* merupakan hasil biodegradasi lengkap, menyerupai benang jahit yang dapat diresorpsi. Karena kapasitas *microsphere* untuk menyerap testosterone sangat terbatas, maka harus diberikan volume injeksi yang relatif cukup besar. Lebih lanjut, pembuatannya membutuhkan banyak biaya dan hal ini merupakan masalah yang menyebabkan preparat ini masih dalam taraf penelitian.

4. Preparat Testosterone Transdermal

Secara umum, terdapat tiga sediaan testosterone transdermal yang diproduksi yaitu: sebuah sediaan yang bekerja pada scrotum

tanpa *permeation enhancer* [Testoderm, 6 mg, ALZA Corporation, Palo Alto, CA] dan dua sediaan yang mengandung *permeation enhancer* yang digunakan pada kulit badan dan anggota gerak [Androderm 2,5 mg dan 5 mg, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Philadelphia, PA; Testoderm TTS, 5 mg, ALZA Corporation, Palo Alto, CA]. Skrotum memproduksi kadar *dihidrotestosterone* (DHT) yang cukup tinggi dalam sirkulasi dikarenakan oleh aktivitas enzim *5-alpha-reductase* yang cukup tinggi di kulit skrotum. Penelitian klinis dari sistem transdermal menunjukkan ketepatannya dalam terapi sulih testosterone cukup baik.¹⁷ Iritasi kulit dapat terjadi oleh karena penggunaan sistem transdermal; namun, Testoderm dan Testoderm TTS menyebabkan iritasi kulit topikal lebih kecil dibanding dengan Androderm pada dua penelitian klinis secara terpisah.²⁶

a. **Preparat Testosterone Trans-skrotal**

Penggunaan pengobatan transdermal telah menguntungkan masyarakat pada akhir-akhir ini oleh karena berbagai manfaat yang diberikan serta bentuknya yang lebih konvensional. Di bidang endokrinologi bentuk transdermal telah dipakai secara luas dalam penatalaksanaan gejala menopause akibat defisiensi estrogen. Perkembangan sistem transdermal untuk terapi sulih pada pasien dengan hipogonadal menemui beberapa kesulitan seperti pada dosis testosterone hipogonadisme yang produksinya masih dalam batas normal. Jenis kulit yang berbeda memiliki kapasitas penyerapan yang berbeda pula. Kulit skrotum memiliki sirkulasi darah yang luas hingga lapisan epitel yang paling dalam. Hal ini sangat berguna dalam pengembangan sistem trans-skrotal.¹

b. **Preparat Non-skrotal Transdermal Testosterone**

Setelah dalam bentuk transkrotal, transdermal testosterone dikembangkan untuk dapat digunakan pada kulit secara non-skrotal. Untuk membawa sejumlah testosterone melalui kulit, sediaan ini dilengkapi dengan suatu '*enhancer*' yang dapat

menyebabkan iritasi kulit.¹ Dua buah sistem harus digunakan secara bersama saat malam hari dan dipakai selama 24 jam untuk terapi sulih hormon. Untuk substitusi jangka panjang diperlukan pemberian tiap hari.²⁷

• **Dihidrotestosterone Transdermal**

Di Perancis, preparat transdermal yang mengandung 5 α -dihidrotestosterone telah tersedia di pasaran. DHT dengan konsentrasi 2,5% ditambahkan ke dalam gel hidro alkoholik di mana DHT akan mampu mengadakan penetrasi ke dalam kulit bila digunakan pada permukaan kulit yang cukup luas. Nilai DHT yang diukur dalam serum akan mencapai nilai yang suprafisiologi. Pasien hipogonadal yang mendapat terapi ini akan mendapat substitusi yang cukup.²⁶ Namun, kerugian yang didapat pada Mesterolone juga didapatkan pada preparat ini, yaitu efek langsung dari spektrum penuh testosterone yang diperantarai estradiol tidak dapat dicapai. Lebih lanjut, penggunaan gel pada permukaan kulit yang cukup luas nampaknya kurang praktis; kontak dengan kulit dan pakaian dalam dapat menyebabkan testosterone terserap dan terjadi *virilisasi* pada pasangan wanitanya.²¹

Pemberian DHT transdermal dapat memperbaiki fungsi seksual dan dapat menjadi terapi alternatif untuk penggantian androgen yang bermanfaat. Karena estrogen dipercaya berperan dalam patogenesis terjadinya hiperplasia prostat, DHT mungkin akan bermanfaat, bila dibandingkan dengan androgen yang telah teraromatisasi, pada proses penuaan pria. Produksi androgen akan menurun seiring dengan meningkatnya usia, yang menyebabkan penurunan bioavailabilitas dan total konsentrasi serum. Pada pria normal, bioavailabilitas T bebas menurun kurang lebih 1%/tahun saat usia antara 40 hingga 70 tahun dan lebih dari 1%/tahun pada kelompok yang tidak sehat. Lebih lanjut, irama sirkadian dari konsentrasi total T dalam darah akan menurun sesuai usia. Berbeda dengan gejala menopause pada wanita, fungsi seksual yang terkait

dengan usia akan berubah secara bertahap, dan gambaran klinisnya cukup sulit untuk dikenali. Namun, sejumlah perubahan yang dialami pria saat terjadi penuaan akan disertai dengan penurunan kadar T dalam sirkulasi. Gejala seperti berkurangnya energi, virilitas, fertilitas, dan penurunan masa tulang dan otot yang berhubungan dengan peningkatan timbunan lemak.

Dehidroepiandrosteron juga telah digunakan untuk terapi pengganti androsteron, dan telah menunjukkan perbaikan kualitas hidup pada proses penuaan pria dan wanita. Sekarang ini, dihidrotestosterone (DHT) dalam bentuk gel perkutan telah digunakan sebagai metode penggantian androgen. DHT, di mana ia tidak dapat diaromatisasi menjadi E2, memiliki beberapa keunggulan dibanding dengan androgen yang telah teraromatisasi. Karena E2 dipercaya berperan dalam patogenesis terjadinya benign prostate hyperplasia, gejala andropause yang diterapi dengan DHT yang tidak diaromatisasi dapat memberikan keuntungan dibandingkan dengan androgen yang telah teraromatisasi. Lebih lanjut, berdasarkan studi bioassay, DHT memiliki potensi yang lebih besar dibandingkan dengan preparat androgen yang lain.

5. Testosterone Implan

Testosterone implan adalah salah satu dari preparat testosterone yang sudah kuno. Preparat ini mengandung testosterone yang dikemas dalam bentuk silinder berukuran panjang 12 mm dan diameter 4–5 mm. Sebuah preparat implan memiliki berat 200 mg. Preparat ini ditanam melalui insisi 0,5–1 cm di bawah permukaan kulit perut menggunakan trokar dalam kondisi steril. Kemudian luka ditutup dengan bebat atau jahitan. Pasien yang memiliki tendensi rentan terkena infeksi diberikan antibiotik profilaksis. Bila telah disisipkan enam buah implan, secara pelan-pelan kadar serum testosterone akan mencapai normal selama 4 hingga 6 bulan.²⁸

Hadirin yang saya muliakan,

Secara alami kebanyakan pria pada usia di atas 50 tahun akan mengalami hipogonadisme yang ringan atau yang berat, semuanya memerlukan terapi sulih testosterone. Kalau pada wanita yang menopause telah lama diberikan terapi sulih estrogen, maka pria pun untuk bisa menikmati kehidupan yang lebih menyenangkan maka perlu diberikan testosterone. Pada pria yang terbukti mengalami penurunan testosteronnya.

Sebelum memulai terapi sebaiknya diperiksa dulu kadar testosterone dalam darah dan kadar PSA (Prostate Specific Antigen) untuk mengantisipasi adanya kanker prostat. Jika hasil dari laboratorium menunjukkan testosterone rendah, PSA rendah, dan pemeriksaan colok dubur tidak didapatkan kecurigaan adanya kanker prostat, maka perlu diberikan terapi testosterone yang saat ini sudah ada di pasaran yang relatif aman dan nyaman yakni testosterone dalam bentuk gel yang dioleskan pada paha bagian dalam atau testosterone dalam bentuk injeksi yang diberikan 3 bulan sekali.

Dalam rangka mengantisipasi banyaknya pasien yang datang untuk berkonsultasi mengenai hipogonadisme, maka fakultas kedokteran universitas Airlangga bersama RSUD Dr. Soetomo perlu menyiapkan tim yang tangguh untuk memberikan penyuluhan kepada masyarakat luas dan menerima konsultasi kasus-kasus hipogonadisme dan memberikan terapi yang tepat serta menjelaskan segala hal yang mungkin timbul akibat hipogonadisme. Idealnya, askes PNS, Jamsostek, dan Jamkesmas memasukkan obat-obat baru tersebut ke dalam formularium masing-masing.

UCAPAN TERIMA KASIH

Hadirin yang saya muliakan,

Sebelum mengakhiri pidato pengukuhan ini, perkenankanlah saya mengucapkan puji syukur kehadiran Allah swt yang telah

melimpahkan ridho, rahmat, taufiq, hidayah dan karunia yang tidak putus-putusnya kepada kami sekeluarga, sehingga saya dapat mencapai jabatan tinggi dalam dunia pendidikan.

Kepada Pemerintah Republik Indonesia dalam hal ini diwakili oleh Menteri Pendidikan Nasional **Prof. Dr. Ir. Muhammad Nuh, DEA** yang telah menyetujui pengangkatan saya sebagai Guru Besar dalam bidang Urologi. Mudah-mudahan Allah swt akan tetap memberikan kekuatan, kesehatan pada saya untuk dapat melaksanakan tugas dan amanah ini dengan sebaik-baiknya.

Kepada yang terhormat Ketua Senat Akademik Universitas Airlangga **Prof. Sam Suharto, dr., Sp.MK** dan Sekretaris Senat Akademik **Prof. Dr. Noor Cholies Zaini, Apt** dan anggota Senat Akademik lainnya saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya untuk semua upaya dan kepercayaan bagi saya memangku jabatan Guru Besar.

Terima kasih yang sebesar-besarnya saya ucapkan kepada yang terhormat Rektor Universitas Airlangga **Prof. Dr. H. Fasich, Drs., Apt** dan para Wakil Rektor Universitas Airlangga atas kesediaan dan kepercayaannya mengusulkan saya untuk diangkat menjadi Guru Besar dan menerima saya di lingkungan Senat Universitas Airlangga.

Kepada yang terhormat Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya **Dr. dr. H. Slamet Riyadi Yuwono, DTM&H, MARS** saya menyampaikan terima kasih telah diijinkan bekerja di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan telah membimbing saya menjadi Kabid Litbang 2003, Kabid Yanmed 2006 dan tahun 2009 sampai sekarang sebagai Wadir Diklit.

Pengusulan Guru Besar saya dimulai dari usulan Ketua Departemen Urologi **Prof. Dr. dr. Doddy M. Soebadi, SpB., SpU(K)** dan tidak akan terwujud tanpa ijin dari Dekan Fakultas Kedokteran **Prof. Dr. M. Amin, dr., Sp.P(K)** dan persetujuan Ketua Badan Pertimbangan Fakultas beserta anggotanya. Oleh karena itu saya mengucapkan banyak terima kasih.

Untuk para guru saya **Prof. dr. Widjoseno Gardjito, Sp.B., Sp.U(K)** (alm) yang telah menerima saya menjadi staf Laboratorium Ilmu Bedah, **Prof. Dr. dr. Sunaryo Hardjowijoto, Sp.B., Sp.U(K)** yang telah menerima saya sebagai staf seksi urologi, **dr. Adi Santoso, Sp.B., Sp.U(K)**, rekan atau staf di Departemen Urologi **Prof. Dr. dr. Soetojo, Sp.U, dr. Tarmono, Sp.U** dan **dr. Wahjoe Djati Soesanto, Sp.U**, PPDS 1 Urologi, seluruh perawat dan karyawan serta penderita beserta keluarganya saya ucapkan banyak terima kasih atas kerja samanya.

Perkenalkanlah saya pada saat yang berbahagia ini menyampaikan rasa terima kasih yang tak terhingga dan penuh rasa hormat kepada kedua orang tua saya Ayahanda **Usman** (alm) dan Ibunda **Siti Kalsum** satu-satunya orang tua saya yang masih menunggui saya dan hadir dalam kesempatan ini, yang telah mengasuh, mendidik, membesarkan saya dengan tulus dan penuh kasih sayang dengan selalu mendoakan saya agar ditinggikan pangkat dan derajat saya. Juga kepada mertua Ayahanda **M. Toyib** (alm) dan Ibunda **Mariyatun** (alm).

Kepada seluruh kakak dan adik saya yang tercinta, saya ucapkan terima kasih atas bantuan, dorongan dan pengertian serta kerukunan yang mendalam, terima kasih atas dukungan selama ini, dalam suasana suka maupun duka.

Ungkapan rasa cinta dan terima kasih saya berikan kepada istri saya tercinta **Nur Laily**, yang memberi dorongan kepada saya dan dengan setia mendampingi saya 30 tahun dalam suka dan duka.

Untuk anak-anakku yang kusayangi **Feri** dan **Okta, Fikri** dan **Kinanti, Fera** dan **Rosi, Ferdi** dan **Farhan** serta cucu-cucu yang pintar dan manis **Feyza, Nadine, Carissa, Tania** terima kasih atas perhatian dan kasih sayang kalian, semoga Allah swt memberikan kesehatan dan menjadikan anak yang solihah, berguna bagi bangsa, negara dan agama. Amin.

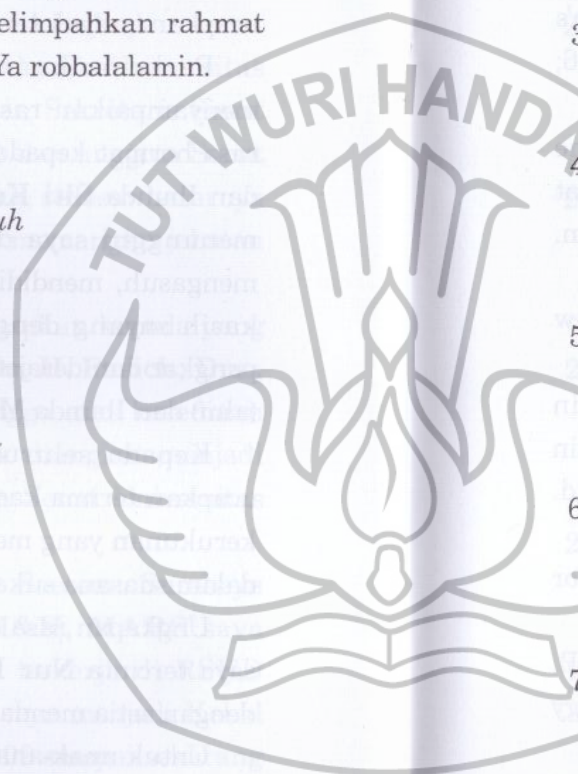
Saya ucapkan pula rasa terima kasih yang tak terhingga kepada seluruh panitia pengukuhan guru besar kami yang dipimpin oleh

saudara **Dr. Alfinda Novi Kristanti**, begitu pula pada tim Paduan Suara Universitas Airlangga serta kepada semua pihak yang telah membantu terselenggaranya upacara ini dengan baik.

Akhir kata, kepada hadirin yang saya hormati, terima kasih yang sebesar-besarnya atas kesediaannya meluangkan waktu, meringankan kaki untuk datang ke acara pengukuhan ini serta mendengarkan pidato dengan penuh kesabaran. Saya mohon maaf bilamana terdapat hal-hal yang menyebabkan bapak/ibu/hadirin kurang berkenan dihati. Semoga Allah swt melimpahkan rahmat dan karunia-Nya bagi kita semua. Amin, amin, Ya robbalalamin.

Billahitaufik walhidayah,

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

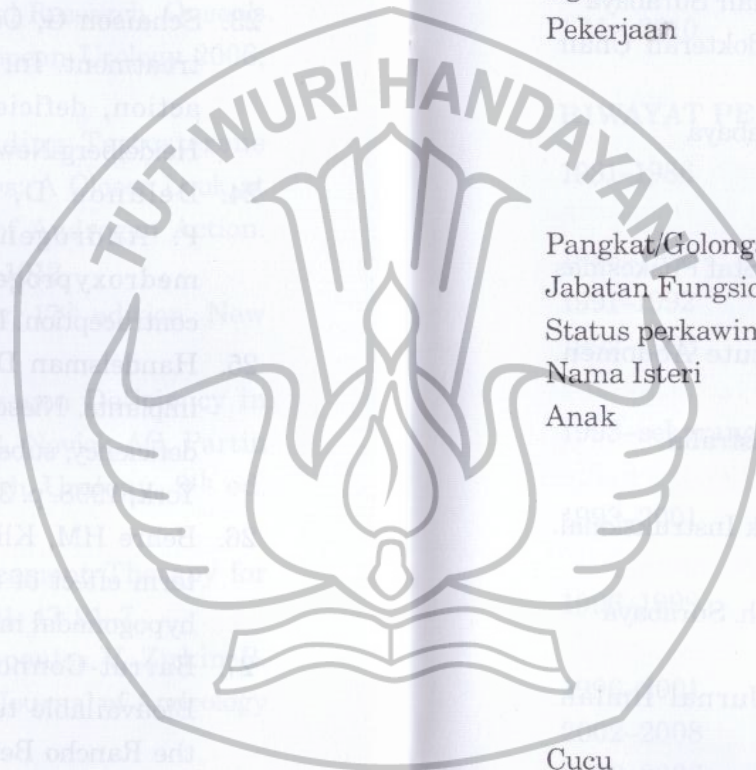


DAFTAR PUSTAKA

1. Atkinson L, Chang YL, Snyder PJ. Long-term experience with testosterone replacement through scrotal skin. Nieschlag E, Behre HM (eds) Testosterone-Action, Deficiency, Substitution, 2nd ed. Springer: Berlin Heidelberg New York; 1998. p. 365–88.
2. Bals-Pratsch M, Knuth UA, Yoon YD, Nieschlag E. Transdermal testosterone substitution therapy for male hypogonadism. Lancet ii; 1986. p. 943–6.
3. Bagatell CJ, Heimann JR, Rivier JE, Bremner WJ. Effects of endogenous testosterone and estradiol on sexual behaviour in normal young men. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 711–6.
4. Nieschlag E, Behre HM. Pharmacology and clinical use of testosterone. In: Nieschlag E, Behre HM (eds) Testosterone-Action, Deficiency, Substitution, 2nd ed. Springer: Berlin Heidelberg New York; 1998. p. 238–9.
5. Schrumeyer T, Wickings EJ, Freischem CW, Nieschlag E. Saliva and serum testosterone following oral testosterone undecanoate administration in normal and hypogonadal men. Acta Endocrinol 1983; 102: 456–62.
6. Behre HM, Abshagen K, Oettel M, Hubler D, Nieschlag E. Intramuscular injection of testosterone undecanoate for treatment of male hypogonadism: Phase I – studies. Eur J Endocrinol 1999a; 140: 414–9.
7. Oettel M, Musitelli S, Schultheiss D. History of research on the aging male-selected aspects. In: Men's Health and Aging. 2nd ed. Lunenfeld B, Gooren Louis JG, Alvaro M, Morley John E. London: Informa UK Ltd; 2007. p. 1–9.
8. Church A. Nervous and mental disturbances of the male climacteric. JAMA 1910; 55: 301–3.
9. Mendel K. Die Wechseljahre des Mannes (Climacterium virile). Neurol Zentralbl 1910; 29: 1124–46
10. Hollander B. Die Wechseljahre des Mannes (Climacterium virile). Neurol Zentralbl 1910; 29: 1282–6.

11. Marcuse M. Zur Kenntnis des Climacterium virile, insbesondere über urosexuelle Störungen und Veränderungen der Prostata bei ihm. *Neurol Zentralbl* 1916; 35: 577-91.
12. Stanley LL. An analysis of one thousand testicular substance implantations. *Endocrinology* 1922; 6: 787.
13. Morales A Alvaro, Claude C. Schulman B, Tostain C Jacques, Frederick CW. Wud. Testosterone Deficiency Syndrome (TDS) Need to be Named Appropriately-The Importance of Accurate Terminology. Centre for Advanced Urological Research, Queen's University, Kingston, Canada. *Jurnal European Urology* 2006; 50: 407-9.
14. Malcolm Carruthers. The Paradox Dividing Testosterone Deficiency Symptoms and Androgen Assays: A Closer Look at the Cellular and Molecular Mechanisms of Androgen Action. *Journal of Sexual Medicine* 2008; 5 (4): 998-1012.
15. Tanagho A. Emil. Smith General Urology, 17th edition. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 720-5.
16. Morales A, Morley J, Heaton JPW. Androgen Deficiency in the Aging Male. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (editors). *Campbell-Walsh Urology*, 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 2296-323.
17. Bain J. Andropause: Testosterone Replacement Therapy for Aging Men. *Canadian Family Psychian.* 2001; 47: 91-7.
18. Culty M, Luo L, Yao Z, Chen H, Papadopoulos V, Zirkin B. Declining Steroidogenesis in Aging Leydig. *Journal of Andrology* 2002; 23: 439-47.
19. Turek PJ. The Aging Male. Tanagho EA, McAninch JW. Smith's General Urology, 17th ed. Unites States America: McGraw-Hill Companies; 2008. p. 717-25.
20. andropause.ca 2008. ADAM Test. Schering-Plough Corporation. <http://www.andropause.ca/en/diagnosis/quiz.asp>
21. Meikle AW. A permeation-enhanced non-scrotal testosterone transdermal system for the treatment of male hypogonadism. Nieschlag E, Behre HM (eds) *Testosterone – action, deficiency, substitution*, 2nd ed. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1998. p. 389-422.
22. Yu Z, Gupta SK, Hwang SS, Cook DM, Duckett MJ, Atkinson LE. Transdermal testosterone administration in hypogonadal men: Comparison of pharmacokinetics at different sites of application and at the first and fifth days of application. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 1129.
23. Schaison G, Couzinet B. Percutaneous dihydrotestosterone treatment. In: Nieschlag E, Behre HM (eds) *Testosterone – action, deficiency, substitution*, 2nd ed. Springer: Berlin Heidelberg New York; 1998. p. 423-36.
24. Delanoe D, Fougerevrollas B, Meyer L, Thonneau P. Androgenisation of female partners of men on medroxyprogesterone acetate/percutaneous testosterone contraception. *Lancet* 1; 1984. p. 1276.
25. Handelsman DJ. Clinical pharmacology of testosterone pellet implants. Nieschlag E, Behre HM (eds) *Testosterone – action, deficiency, substitution*, 2nd ed. Springer: Berlin Heidelberg New York; 1998. p. 348-64.
26. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2386-90.
27. Barrat-Connor E, Von Muhlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *J clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 573-7.
28. Leifke E, Korner HC, Link TM, Behre HM, Peters PE, Nieschlag E. Effects on testosterone replacement therapy on cortical and trabecular bone mineral density, vertebral body area and paraspinal muscle area in hypogonadal men. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 51-8.

RIWAYAT HIDUP



Nama : **Prof. Dr. Sabilal Alif, dr., Sp.U-K**
NIP : 19530617 198103 1 002
Tempat dan tanggal lahir : Gresik, 17 Juni 1953
Agama : Islam
Pekerjaan : Staf Pengajar Departemen/SMF
Urologi
Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga/Rumah Sakit Umum
Daerah Dr. Soetomo Surabaya
Pangkat/Golongan : Pembina Tingkat I (Golongan IV/B)
Jabatan Fungsional : Guru Besar
Status perkawinan : Menikah
Nama Istri : Nur Laily
Anak : 1. Ferizal Ardiansyah, ST & Oktavia
Artanti, SS
2. Fikri Rizaldi, dr & Kinanti
Prabawaningrum, dr
3. Feranti Meuthia, S.Ked & Rossi
Nurfajariansyah, dr
4. Ferdian Rizaliansyah
5. Farhan Nurdiansyah
Cucu : 1. Feyza Reyhana Salsabila
2. Keysha Nadine Paramitha
3. Carissa Aqila Maheswari
4. Tania Rossa Fidelya
Alamat Rumah : Jl. Opak 62 Surabaya
Alamat Kantor : Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo 6-8
Surabaya

RIWAYAT PENDIDIKAN**Pendidikan Dasar dan Menengah**

Sekolah Rakyat Kebangsaan : Lulus tahun 1966 di Gresik
 Sekolah Menengah Pertama Negeri I : Lulus tahun 1969 di Gresik
 Sekolah Menengah Atas Negeri I : Lulus tahun 1972 di Gresik

Pendidikan Tinggi

1980 : Lulus Dokter pada Fakultas Kedokteran Unair Surabaya
 1991 : Lulus Spesialis Urologi pada Fakultas Kedokteran Unair Surabaya
 2003 : Lulus Doktor pada Pascasarjana Unair Surabaya

Pendidikan Tambahan

1982 : Latihan Tim Puskesmas untuk Dokter dan Staf Puskesmas se Jateng. Magelang
 1987 : Non Traumatic Medical Emergency: Acute Abdomen. Surabaya
 1991 : Followship September–Desember. Perth, Australia
 1994 : Followship April–Juli. Groningen, Belanda
 1996 : Pengembangan Keterampilan Dasar Teknik Instruksional. Surabaya
 1997 : Penataran dan Lokakarya Applied Approach. Surabaya
 1997 : Advanced Trauma Life Support. Surabaya
 2002 : Semiloka Penulisan dan Pengelolaan Jurnal Ilmiah. Yogyakarta
 2005 : Pelatihan Ahli Pengadaan Barang/Jasa Pemerintah/ Angkatan II
 2005 : Diklat Membangun Komitmen Peningkatan Kualitas Pelayanan RSUD Dr. Soetomo Surabaya Pemerintah Provinsi Jatim
 2007 : Pelatihan dan Lokakarya Manajemen Berkala Ilmiah

RIWAYAT KEPEGAWAIAN/KEPANGKATAN

1 Maret 1981 : Calon Pegawai Negeri Sipil
 1 Januari 1983 : Penata Muda (Gol. III/a)/Asisten Ahli Madya
 1 April 1985 : Penata Muda Tk. I (Gol. III/b)
 1 April 1989 : Penata (Gol. III/c)
 1 April 1993 : Penata Tk. I (Gol. III/d)
 1 Oktober 1997 : Pembina (Gol. IV/a)/Lektor Kepala
 1 Maret 2006 : Pembina Tk. I (Gol. IV/b)/Lektor Kepala
 1 Mei 2010 : Pembina Tk. I (Gol. IV/b)/Guru Besar

RIWAYAT PEKERJAAN

1981–1986 : Kepala Puskesmas Kunduran, Blora, Jawa Tengah
 1986–1991 : PPDS I Urologi, FK Unair Surabaya
 1991–1992 : Dokter spesialis urologi di RSUD Dr. Soetomo
 1992–1993 : Dokter spesialis urologi di RSU Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh
 1993–sekarang : Staf Pengajar Dep/SMF Urologi, FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya
 1993–2001 : Kepala URJ Urologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya
 1996–1999 : Kodik Ilmu Bedah FK Universitas Wijaya Kusuma Surabaya
 1996–2001 : Anggota PMFT RSUD Dr. Soetomo Surabaya
 2002–2008 : Kodik Lab./SMF Urologi FK Unair
 2003–2006 : Kepala Bidang Penelitian dan Pengembangan RSUD Dr. Soetomo Surabaya
 2006–2009 : Kepala Bidang Pelayanan Medik RSUD Dr. Soetomo Surabaya
 2009–sekarang : Wakil Direktur Pendidikan Profesi dan Penelitian RSUD Dr. Soetomo Surabaya

ORGANISASI

Nasional

- 2003–2006 : Sekretaris Pengurus Pusat Ikatan Ahli Urologi Indonesia (PP IAUI)
- 2002–2005 & 2005–2008 : Ketua Ikatan Ahli Urologi Indonesia Cabang Jatim
- 2002–sekarang : Chief Editor Jurnal Urologi Indonesia (JURI)
- 1994–2003 : Wakil Ketua Perkumpulan Kontrasepsi Mantap Indonesia Cabang Jatim (PKMI Cab. Jatim)
- 2003–sekarang : Direktur Pusdiklitbang PKMI Cab. Jatim
- 1980–sekarang : Anggota Ikatan Dokter Indonesia (IDI)
- 1986–sekarang : Anggota Ikatan Ahli Bedah Indonesia (IKABI)
- 2000–sekarang : Anggota Perkumpulan Kontinensia Indonesia (PERKINA)

Internasional

- 1996–sekarang : Anggota International Society for Sexuality and Impotence Research (ISSIR)
- 1993–sekarang : Anggota Asia Pacific Society for Sexuality and Impotence Research (APSSIR)
- 1996–sekarang : Anggota Société Internationale d'Urologie (SIU)
- 2000–sekarang : Anggota American Urological Association (AUA)
- 2005–sekarang : Anggota European Association of Urology (EAU)

KARYA ILMIAH

1. Pengamatan Pemberantasan Tuberculosis di Puskesmas Kunduran
2. Anatomi siku
3. Tumor submandibula
4. Pemeriksaan uroflometri
5. Pengeloaan Infertilitas pria
6. Korpus alienum didalam saluran kemih

7. Ureterokel
8. Urinary tract leiomyomas
9. Torsio testis di RSUD Dr. Soetomo (1981–1987)
10. Torsio testis di RSUD Dr. Soetomo; Laporan Pendahuluan
11. Torsio testis di RSUD Dr. Soetomo; Studi prospektif selama 2 tahun
12. Pengaruh torsio testis terhadap spermatogenesis testis kontralateral. Jurnal Urologi Indonesia, 2000 Vol. 8 (1).
13. Perbandingan efek hipotermia dan hipertermia pada spermatogenesis pasca torsio testis akut. Jurnal Urologi Indonesia, 2000 Vol. 8 (1).
14. Infeksi saluran kemih. Rasional: Media informasi peresepan rasional bagi tenaga kesehatan Indonesia, 2001 Vol. 1 (5).
15. Incidence of erectile dysfunction in urology patients at Dr. Soetomo hospital during 1996 until 1997. Jurnal Urologi Indonesia, 2001 Vol. 9 (1).
16. Disfungsi ereksi. Pertemuan Ilmiah Berkala, Proyek Trigonum Plus XIII, Malang, 2002.
17. Studi analitik pengaruh pemasangan kateter terhadap kadar antigen spesifik prostat dalam darah pada pasien hiperplasia prostat jinak dengan retensi urin. Jurnal Urologi Indonesia, 2003 Vol. 10 (1).
18. Vasoligasi tinggi vena spermatika interna pada pasien varikokel; Pengaruh terhadap volume testis dan kualitas semen. Jurnal Urologi Indonesia, 2003 Vol. 10 (2).
19. Pengaruh Injeksi Etanol Absolut Intraprostatik pada *Benign Prostate Hyperplasia* (BPH). Jurnal Urologi Indonesia, 2004 Vol. 11 (1).
20. Profil pasien rawat inap JPK-Gakin di RSUD Dr. Soetomo. Buletin Penelitian RSUD Dr. Soetomo, 2005 Vol. 7 (2).
21. Pengembangan kualitas melalui analisis kepentingan dan kepuasan pelayanan berbasis, P/CDQ tahap II. Buletin Penelitian RSUD Dr. Soetomo, 2005 Vol. 7 (3).

22. Analisis kebutuhan pelatihan kesekretariatan RSUD Dr. Soetomo. Buletin Penelitian RSUD Dr. Soetomo, 2005 Vol. 7 (4).
23. Pengaruh Finasteride terhadap Angiogenesis Jaringan Prostat pada Pasien *Benign Prostate Hyperplasia* (BPH) Yang Memakai Kateter Uretra Menetap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Jurnal Urologi Indonesia 2005 Vol. 12 (2).
24. Pemeriksaan Polymerase Chain Reaction (PCR) untuk Deteksi Dini Penderita Curiga TB Saluran Kemih dan Korelasinya dengan TB Paru. Jurnal Urologi Indonesia, 2005 Vol. 12 (1).
25. Kadar Creatine Kinase Serum sebagai Pemeriksaan Penunjang Diagnosis Torsio Testis pada Pasien Akut Skrotum di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Jurnal Urologi Indonesia, 2005 Vol. 12 (1).
26. Apoptosis Sel Germinal pada Varikokel kiri Buatan pada *Oryctolagus Cuniculus*. Jurnal Urologi Indonesia, 2005 Vol. 12 (2).
27. Pengaruh Iskemia pada Otot Polos Korpus Kavernosum Kelinci. Jurnal Urologi Indonesia, 2006. Vol. 13 (1).
28. Pengaruh Iskemia terhadap TGF- β dalam Korpus Kavernosum. Jurnal Urologi Indonesia, 2006 Vol. 13 (2).
29. Perbandingan Efektivitas Tolterodine dengan Amitriptilin pada Pasien Stroke Akut dengan Inkontinensia Urin. Jurnal Urologi Indonesia, 2006 Vol. 13 (2).
30. Hubungan antara Derajat IPP dengan Qmax, Volume Prostat, dan IPSS pada Pasien BPH dengan LUTS Tanpa Komplikasi.
31. Pemberian Irigasi Hangat untuk Mencegah Hipotermia Pasca TUR-P. Jurnal Urologi Indonesia, 2007 Vol. 14 (1).
32. Infeksi di Bidang Urologi, 2008.
33. Pengaruh Iskemia Terhadap Peningkatan Kolagen pada Korpus Kavernosum. Jurnal Urologi Indonesia, 2008 Vol. 15 (1).
34. Natrium Diklofenak untuk Pengobatan Nokturia yang Disebabkan oleh Nokturnal Poliuria: Suatu Studi Prospektif, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross Over Study. 2008.
35. Tumor Testis. 2009.
36. Gambaran Pasien Batu Ginjal dan Batu Ureter dengan Fungsi Ginjal Normal yang Dilakukan Pemeriksaan Calcium, Asam Urat, Fosfat dalam Darah dan Urine Per 24 Jam Di RSUD Dr. Soetomo Surabaya Mulai Januari 2006–Desember 2006. 2009.
37. Hubungan antara Obesitas dengan PSA dan Volume Prostat pada Pasien BPH Tanpa Retensio Urine. 2009.
38. Perbandingan Angka Positif Bakteri Kultur Urine dan Kultur Swab Kateter pada Pengguna Kateter Menetap. 2010.
39. Perbedaan Efikasi antara Terapi Intermiten dan Terapi Harian Alpha Blocker (Doxazosin) pada *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH) yang Disertai *Lower Urinary Tract Symptoms*. 2010.