

Androgen *Dihydrotestosterone* dan Perannya pada Sistem Reproduksi Pria**Androgen *Dihydrotestosterone* and Its Role in Male Reproductive System****Muslim Akmal**

Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

Jl. Tgk. Hasan Krueng Kalee No. 4 Darussalam-Banda Aceh 23111

Tlp. (0651) 7551536, fax. (0651) 7551536

Email: akmal_kh@unsyiah.ac.id; muslim_akmal70@yahoo.com**Abstract**

Androgens are hormone that plays an important role in male reproductive system and produced significantly in form of testosterone by Leydig cells in testes and found in circulating throughout the body. The formation of androgens is essential in a number of androgen action and have specific role for male sexual differentiation and support spermatogenesis in adult rat. *Dihydrotestosterone* (DHT) is a more potent androgen and the active ligand in a number of androgen target tissues and required for male reproductive tract development. DHT is metabolized significantly by reduction *3 α -hydroxysteroid dehydrogenase* in liver or androgen target tissues and excreted in urine.

Keywords: androgen, *dihydrotestosterone*, spermatogenesis, male fertility**Pendahuluan**

Androgen merupakan hormon-hormon seks pria yang sangat penting dalam perkembangan dan menjaga sistem reproduksi pria (Matsumoto *et al.*, 2013). Androgen juga berperan penting selama trimester pertama selama kehidupan intra-uterin yang bertepatan dengan terjadinya diferensiasi traktus genital selama virilisasi, menjaga karakteristik sekunder pria, dan inisiasi spermatogenesis (Bormann *et al.*, 2011).

Androgen disintesis dan disekresikan ke dalam aliran darah dan sebagian besarnya membentuk testosteron. Setelah memasuki sel-sel targetnya, testosteron juga dimetabolisasi oleh aromatase membentuk estradiol di dalam hipotalamus dimana penentuan mental/seks sosial terjadi (Döhler, 1991), atau ia dimetabolisasi oleh *5 α -reductase* menjadi *5 α -DHT*

pada banyak organ-organ reproduksi pria (Bruchovsk & Wilson, 1968).

Dihydrotestosterone (DHT) merupakan androgen alami yang paling *potent* yang terdapat pada manusia (Marchetti & Barth, 2013) dan berperan sangat penting dalam mendeterminasi diferensiasi seksual, perkembangan organ-organ seks tambahan baik internal maupun eksternal serta berperan juga dalam perkembangan otot dan rambut pada sejumlah area (Tien-Min & Chang, 1997).

Testosteron berperan penting dalam menstimulasi tingkah laku psikoseksual (*psychosexual behavior*) dan perkembangan *ductus Wolffii*, otot, pendalaman suara, spermatogenesis, dan pertumbuhan rambut pada ketiak dan daerah pubis (Imperato-McGinley *et al.*, 1979), sedangkan DHT nampaknya diperlukan dalam perkembangan prostat dan genitalia eksterna, pertumbuhan rambut, dan kondisi

si kebotakan pada pria (Peterson *et al.*, 1977). Testosteron secara langsung memengaruhi perkembangan dan diferensiasi struktur derivat *ductus Wolffii* (*Wolffian duct-derived structures*), seperti epididimis, vas deferens, vesikula seminalis, dan ductus ejakulator, sedangkan DHT merupakan *ligand* yang aktif terhadap sejumlah jaringan target androgen, seperti sinus urogenital, dan tuberkel (Randal, 1994) serta beraksi pada reseptor-reseptor yang terdapat pada bagian distal sinus urogenital dan tuberkel (Borman *et al.*, 2011).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dalam sejumlah sistem *bioassay* diketahui DHT merupakan bentuk androgen yang lebih *potent* dibanding testosteron dan pembentukan DHT diyakini berperan penting dalam banyak aksi androgen. Dari sejumlah penelitian diketahui bahwa pembentukan DHT diperlukan untuk diferensiasi embrionik dan pertumbuhan post-natal prostat. Oleh karena itu, gangguan aksi DHT menyebabkan terjadinya pertumbuhan prostat hiperplastik pada manusia dan anjing tua (George *et al.*, 1991).

Dewasa ini, DHT menjadi fokus penelitian para ahli reproduksi khususnya reproduksi pria mengingat pentingnya peran DHT dalam perkembangan karakteristik seksual primer dan sekunder pria serta perkembangan awal prostat dan kanker payudara hingga penyakit Alzheimer's (Marchetti & Barth, 2013). Fakta menunjukkan bahwa DHT juga merupakan mediator pertumbuhan prostat yang disintesis dalam jaringan target dari sirkulasi androgen testosteron melalui aksi steroid *5 α -reductase* (George *et al.*, 1991). Oleh karena itu, tulisan ini bertujuan memberikan gambaran tentang DHT dan perannya pada sistem reproduksi pria.

Materi dan Metode Penelitian

Metode penelitian ini adalah studi literature dari berbagai sumber yang terkait dengan Androgen

Dihydrotestosterone dan Perannya pada Sistem Reproduksi Pria. Dari beberapa jurnal yang terkait peran Androgen pada mekanisme hormonal system reproduksi pria dirangkum dan disimpulkan dalam satu tulisan yang lebih komprehensif.

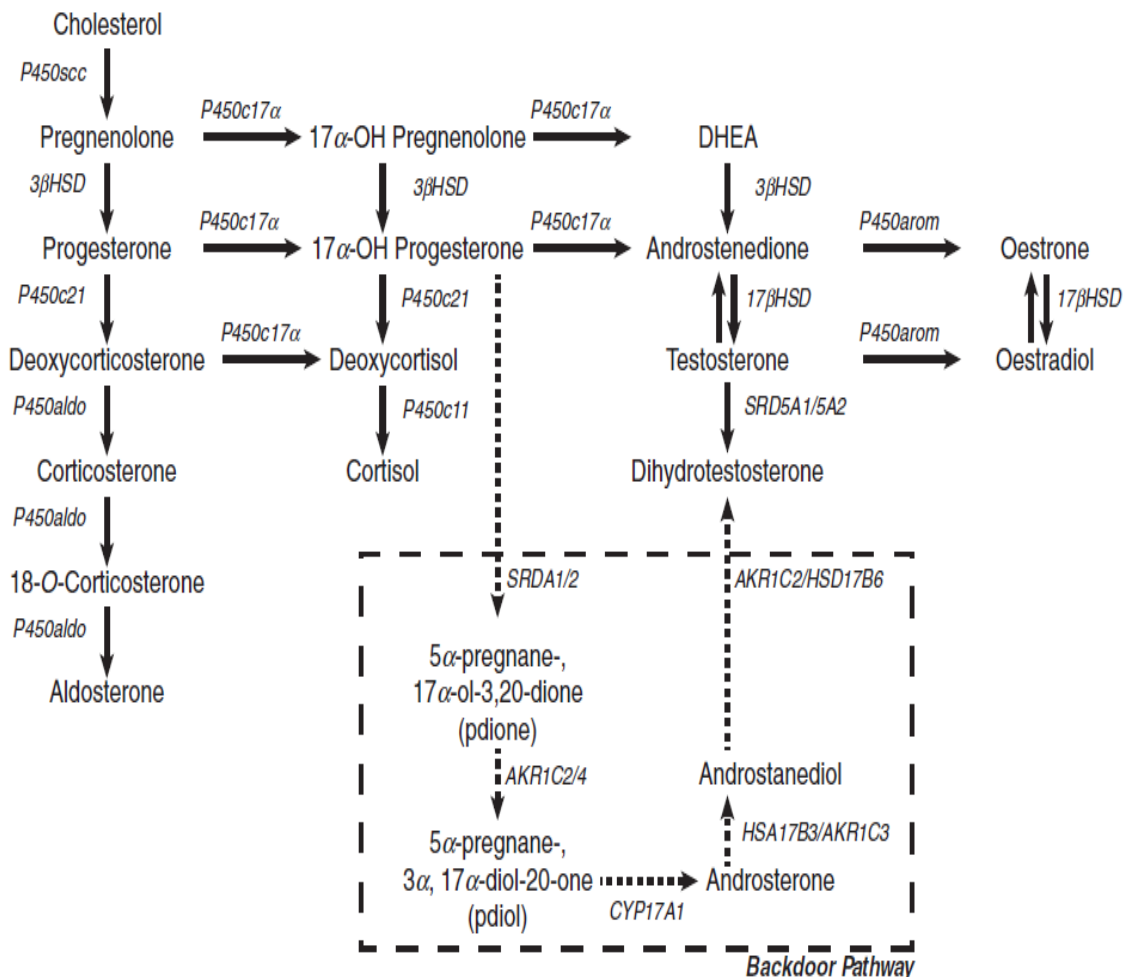
Pembahasan

Sintesis Androgen

Androgen merupakan hormon-hormon steroid penting yang menentukan ekspresi fenotip pria, seperti perkembangan karakteristik seks sekunder hingga inisiasi dan menjaga spermatogenesis (Ruey-Sheng *et al.*, 2009) serta berperan penting dalam organisasi, perkembangan, dan fungsi sejumlah jaringan reproduksi dan proses-proses biologik yang lain. Produksi androgen di dalam sel-sel Leydig diregulasi melalui aksis hipotalamus-pituitari-gonad. Hipotalamus mensekresikan pulsus *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) setiap 90-120 menit yang selanjutnya berikatan dengan gonadotrop di dalam pituitari anterior dan menstimulasi pelepasan *luteinizing hormone* (LH) dan *follicle-stimulating hormone* (FSH). LH selanjutnya menstimulasi sel-sel Leydig untuk memproduksi androgen, yang kemudian sebaliknya melakukan umpan balik pada pituitari untuk menghambat sekresi GnRH dan LH (Lindzey *et al.*, 1994).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian androgen yang berlebihan selama fase diferensiasi seksual fetus (misalnya fetus berumur 30-90 hari) menyebabkan pembesaran testis, terganggunya konsentrasi testosteron, fungsi dan ukuran tubulus seminiferus, jumlah sel germinal, dan motilitas spermatozoa (Veiga-Lopez *et al.*, 2011). Pada pria, testosteron disintesis di dalam testis sedangkan pada wanita, testosteron secara langsung disintesis oleh adrenal dan ovarium, atau oleh adanya konversi perifer *androstenedione*. Secara *irreversible*, testosteron dikonversi menjadi DHT oleh *NADPH-dependent enzyme 5 α -reductase* (Andersson *et al.*, 1989) atau oleh aroma-

tisasi untuk menjadi estrogen 17β -estradiol yang *potent* (Griffin & Wilson, 1980). Biosintesis androgen disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme Sintesis Androgen. Pembentukan kelompok hormon utama dari kolesterol. Keterangan: P450scc: *cholesterol side-chain cleavage*; 3 β HSD: *3 β -hydroxysteroid dehydrogenase*; P450c21: *steroid 21 hydroxylase*; P450c17 α : *steroid 17 α hydroxylase/17,20 lyase*; P450aldo: *aldosterone synthase*; P450c11: *steroid 11 hydroxylase*; 17 β HSD: *17 β -hydroxysteroid dehydrogenase*; SRD5A1/5A2: *steroid 5 α -reductase type 1/2*; P450arom: *aromatase*. The backdoor pathway: di dalam kelenjar adrenal, 17 α -hydroxyl progesterone direduksi oleh 5 α -reductase, lalu 3 α -reductase memberikan 5 α -pregnane-3 α , 17 α -diol-20 one, yang dibelah oleh aktivitas 17, 20 lyase dari CYP17A1 menjadi androsterone. Selain androsterone perifer direduksi oleh 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase yang menghasilkan 5 α -androstane-3 α , 17 β -diol, dan selanjutnya dimetabolis oleh enzim-enzim 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase, misalnya 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase-6 untuk membentuk DHT tanpa membutuhkan testosteron atau androstenedione sebagai perantara (Sumber: Auchus, 2010, sitasi oleh Marchetti & Barth, 2013).

Profil *Androgen Receptor*

Androgen dan *androgen receptor* (AR) berperan penting pada ekspresi fenotip pria. AR merupakan fosfoprotein yang memediasi aksi testosteron dan DHT dengan beraksi sebagai faktor transkripsi (Lindzey *et al.*, 1994) dan juga merupakan *ligand dependent transcription factor* yang mengontrol ekspresi gen-gen spesifik. Ikatan AR dengan *ligand-ligand* natifnya (DHT dan testosteron) menginisiasi perkembangan dan diferensiasi seksual pria (Tan *et al.*, 2015).

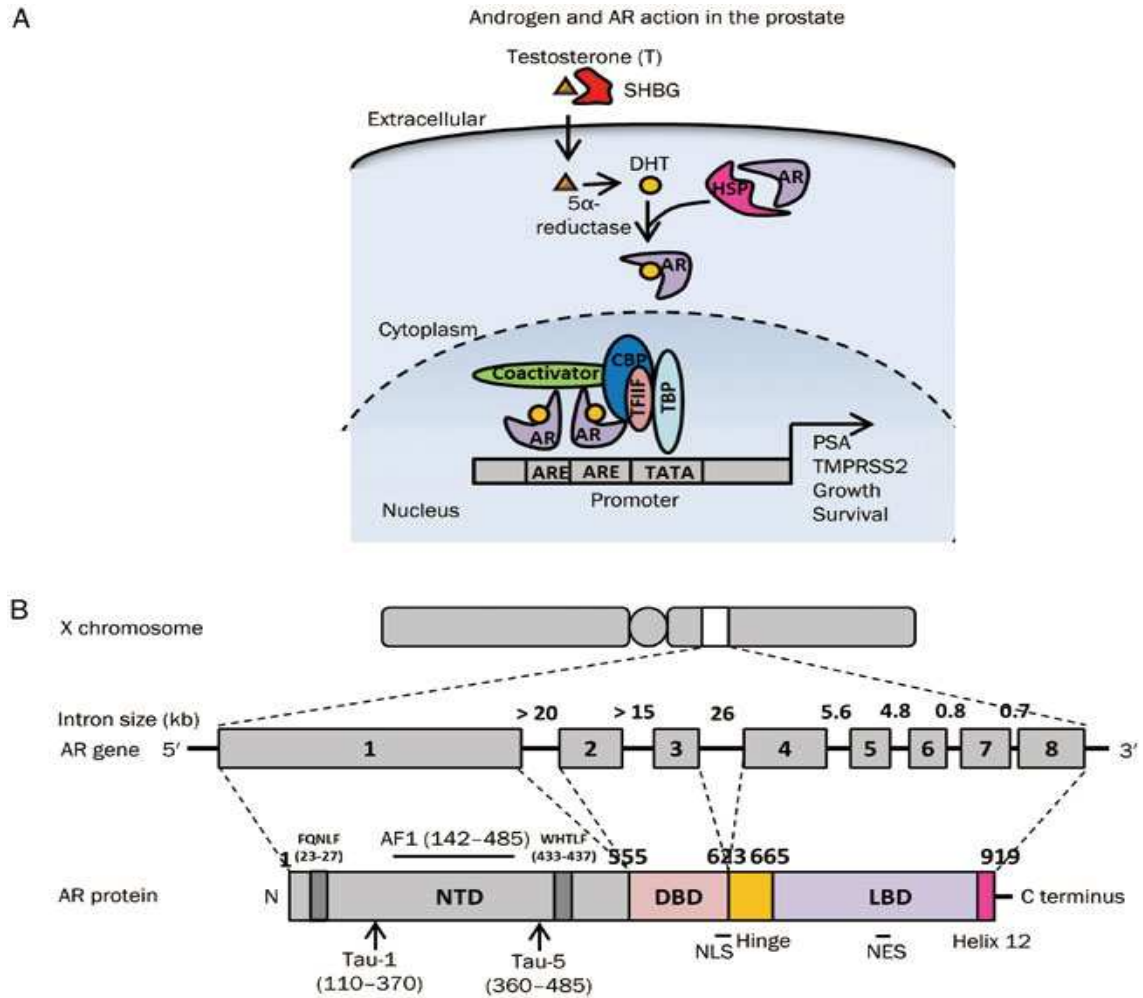
Testosteron merupakan *ligand* utama AR, yang membantu sejumlah fungsi fisiologik pada manusia (Bhasin & Jasuja, 2009). Testosteron berperan sangat penting dalam menjaga fungsi seksual, perkembangan sel germinal, dan organ seks sekunder. Testosteron juga memengaruhi otot skelet, lemak, tulang, hematopoiesis, koagulasi, lipid, protein, dan metabolisme karbohidrat dan tingkah laku kognitif (Bhasin *et al.*, 2006).

AR berlokasi pada kromosom X (q11-12) merupakan *ligand-inducibel transcription factor* yang berperan penting dalam meregulasi ekspresi gen target (Li *et al.*, 2012) dan memediasi sejumlah efek biologik androgen baik pada proses-proses fisiologik maupun patologik (Torres-Estay *et al.*, 2015). AR merupakan *ligand-regulated transcription factor* yang termasuk ke dalam famili reseptor-reseptor nukleus (*nuclear receptors*). Selain diregulasi oleh steroid, AR juga diregulasi oleh generasi modifikasi post-translasi oleh *pathway* signal transduksi. AR tidak hanya berfungsi sebagai faktor transkripsi, namun juga sebagai simpul yang mengintegrasikan sejumlah sinyal-sinyal ekstraselular (Koryakina *et al.*, 2014). Hasil penelitian menunjukkan bahwa AR memediasi aktivitas fisiologik dengan cara berikatan dengan androgen. Sebagai contoh, testosteron sebagai salah satu androgen memasuki sel target, lalu berikatan secara langsung dengan AR atau setelah dikonversi menjadi DHT

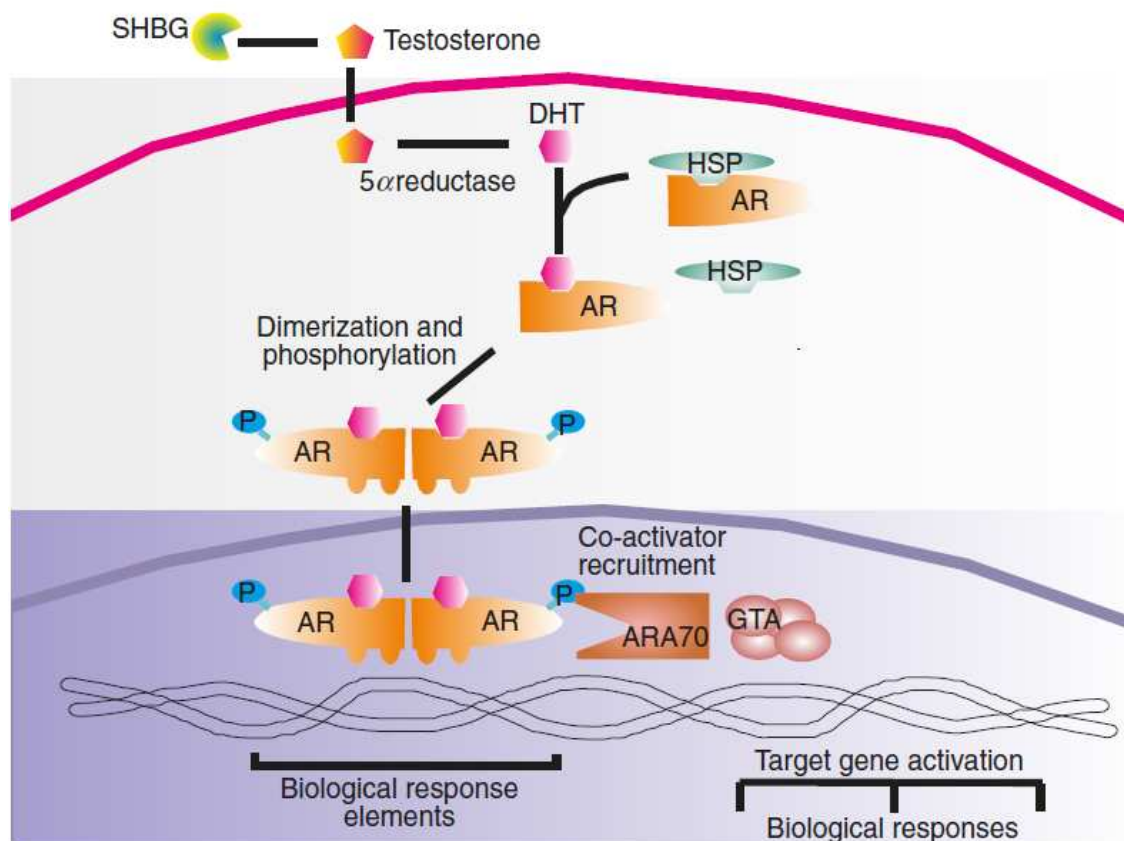
oleh 5 α -*reductase* (Li *et al.*, 2012).

AR mengandung suatu *N-terminal transcriptional regulatory domain* (*activation function 1* (AF1)) yang dapat berfungsi dalam kondisi ketiadaan *ligand*, seperti *DNA binding domain* (DBD), *hinge region*, dan *C-terminal ligand-binding domain* (LBD) yang juga berkaitan dengan *second transcriptional regulatory function* (AF2). Domain N- dan C-terminal terlibat dalam dimerisasi dan berikatan dengan protein regulator transkripsi yang lain (Comuzzi *et al.*, 2003). Aktivasi androgen oleh AR meregulasi pertumbuhan prostat, tulang, massa otot, spermatogenesis, dan merupakan faktor predisposisi pada kanker prostat. AR memediasi aktivitas transkripsi dalam upaya merespon dua bentuk biologik aktif androgen yang berikatan dengan AR dengan afinitas yang sama tinggi (Wilson & French, 1976).

Testosteron merupakan bentuk sirkulasi androgen utama yang disekresikan oleh testis dan merupakan bentuk aktif androgen di dalam otot, sedangkan DHT adalah metabolit testosteron dan merupakan bentuk androgen yang lebih aktif yang dibutuhkan untuk perkembangan traktus reproduksi pria (Askew *et al.*, 2007). Hasil penelitian menunjukkan bahwa AR berikatan baik dengan testosteron maupun dengan DHT. AR berlokasi di dalam sitoplasma sel dan berikatan dengan *heat shock protein* hingga testosteron atau DHT berdifusi masuk ke dalam sel. Selain itu, ikatan tersebut juga menyebabkan terjadinya disosiasi *heat shock protein*. Hal ini memungkinkan *ligand-androgen receptor complex* memasuki nukleus, mengalami fosforilasi, dimerisasi, dan berikatan dengan *androgen response elements* di dalam *region promoter* dari *androgen-regulated genes* setelah rekrutmen *co-activator* yang akhirnya memengaruhi transkripsi gen (Zhou *et al.*, 1994). Aksi Androgen dan AR disajikan pada Gambar 2, sedangkan ikatan (*binding*) AR disajikan pada Gambar 3.



Gambar 1. Aksi androgen dan AR. Organisasi genom dari gen reseptor androgen manusia dan struktur domain fungsional dari protein reseptor androgen. Gambar A menunjukkan androgen dan AR *signaling* di dalam sel-sel prostat. Setelah disintesis di dalam testis, testosteron dibawa menuju jaringan-jaringan target, seperti prostat dan selanjutnya dikonversi menjadi DHT oleh 5 α -reductase. DHT berikatan kantung *ligand-binding* dan mendukung disosiasi *heat-shock proteins* dari AR, yang selanjutnya bertranslokasi memasuki nukleus, berdimerisasi, dan berikatan dengan *androgen response element* (ARE) di dalam promoter region dari gen-gen target, seperti *prostate-specific antigen* (PSA) dan *TMPRSS2*. Pada promoter, AR mampu merekrut anggota dari *basal transcription machinery*, seperti *TATA-box-binding protein* (TBP) dan *transcription factor IIF* (TFIIF) dan juga *co-regulator* yang lainnya, seperti famili p160 dan cAMP-response element binding protein-binding protein (CBP). SHBG: *serum sex hormone-binding globulin*. Gambar B menunjukkan gen-gen reseptor androgen yang telah dipetakan disepanjang lengan dari X-kromosom (locus: Xq11-q12). Ia mengandung 8 ekson yang diputuskan oleh intron-intron dengan panjang yang bervariasi (0.7-2.6 kb) dan menyandi protein dari 919 asam-asam amino yang mengandung sejumlah domain-domain fungsional, seperti *N-terminal domain* (NTD), *DNA binding domain* (DBD) dan *ligand binding domain* (LBD) (Sumber: Tan *et al.*, 2015).



Gambar 3. Ikatan AR. *Sex hormone binding globulin* (SHBG) mentranspor lebih banyak testosteron mengelilingi sirkulasi menuju sel target dan mengalami reduksi menjadi DHT dan berikatan dengan AR dengan disosiasi *heat shock protein*. AR selanjutnya mengalami dimerisasi dan difosforilasi (P) sebelum ditransfer ke dalam nukleus. Kompleks AR berikatan dengan upstream region dari gen-gen target dan setelah terjadinya rekrutmen oleh co-aktivator, misalnya *AR-associated co-regulator 70*, dapat menginisiasi transkripsi gen (Sumber: Marchetti & Barth, 2013).

Profil DHT dari Waktu ke Waktu

Hasil penelitian menunjukkan bahwa perkembangan seksual pria pada masa fetus ternyata melibatkan proses-proses dua komplementer penting, yaitu i) regresi ductus Müllerian (*Müllerian ducts*) yang berlangsung di bawah pengaruh anti- *Müllerian hormone* (AMH) dan juga stimulasi dari AR oleh testosteron dan DHT (Griffin & Wilson, 1980). Sekresi testosteron oleh sel-sel Leydig dimulai sekitar 60 hari setelah terjadinya konsepsi (*post-conception*) di bawah adanya stimulasi *human chorionic gonadotropin* (hCG) yang dihasilkan oleh plasenta. Sekitar 16 minggu, testosteron

mulai muncul akibat adanya sekresi LH oleh kelenjar pituitari fetus. Adanya pembentukan DHT oleh 5α-reductase tipe 2 yang menyebabkan terjadinya diferensiasi sinus urogenital dan genitalia eksternal fenotip pria (*male phenotypic external genitalia*). Hasil penelitian menunjukkan bahwa aksi 5α-reductase tipe 2 pada progesteron di dalam darah dan cairan amnion melindungi fetus yang berjenis kelamin laki-laki dari aksi progesteron yang berikatan dengan AR sehingga menghambat pembentukan fenotip wanita (Hodgins, 1982).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada bayi laki-laki yang berumur

2-6 bulan terjadi peningkatan puncak gonadotropin yang diikuti dengan terjadinya peningkatan testosteron, namun setelah itu, sekresi testosteron dan juga DHT terus mengalami penurunan hingga anak laki-laki berumur 6 tahun (Chada *et al.*, 2003).

Ketika memasuki masa pubertas, pada anak laki-laki terjadi peningkatan sekresi GnRH yang dihasilkan oleh hipotalamus yang diikuti dengan terjadinya peningkatan sekresi LH, khususnya terjadi selama tidur (Butler *et al.*, 1989). Selama pada tahap akhir pubertas, sekresi LH terus mengalami peningkatan yang secara otomatis juga akan diikuti dengan terjadinya peningkatan sekresi plasma testosteron dan mengalami puncaknya pada masa pubertas tahap 2. Selanjutnya pada tahap akhir masa pubertas, konsentrasi testosteron akan mengalami variasi pada tiap pria (Cooke *et al.*, 1993), meskipun LH dan FSH tetap disekresikan sepanjang hari (Wennink *et al.*, 1989).

Testosteron merupakan androgen testikular yang utama yang dilepaskan secara berkala. Peningkatan sekresi testosteron terjadi sepanjang malam yang puncaknya terjadi pada pukul 6-9 malam, dan akhirnya mengalami penurunan selama hari itu pula (Cooke *et al.*, 1993). Fakta menunjukkan bahwa sekitar 95% testosteron plasma disintesis di dalam testis, sedangkan sisanya disekresikan oleh kelenjar adrenal (Toorians *et al.*, 2003).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi serum DHT sekitar 1/10 kali dibanding testosteron, sedangkan *androstenedione* adalah sekitar 1 hingga 5 kali. Secara umum, sekitar 70% sirkulasi DHT berasal dari konversi testosteron oleh jaringan-jaringan yang bukan berasal dari gonad, sedangkan sisanya (30%) disekresikan secara langsung oleh testis atau kelenjar adrenal. Selain itu, fakta menunjukkan bahwa kelenjar prostat tidak mempunyai kontribusi

dalam mengedarkan DHT (Toorians *et al.*, 2003).

DHT dan *Andropause*

Andropause atau “*menopause pria*” telah menjadi begitu populer beberapa waktu yang lalu (Holzapfel, 1999). Sampai saat ini, kenyataan menunjukkan bahwa begitu banyak kontroversi tentang eksistensi *andropause* (Feldman *et al.*, 2002). *Andropause* merupakan suatu terminologi yang menggambarkan adanya gejala-gejala kompleks pada pria paruh baya akibat rendahnya konsentrasi testosteron (Bain, 2001). Sebagian ilmuwan berpendapat bahwa *andropause* merupakan suatu kondisi dimana fungsi testikular baik kompartemen endokrin maupun eksokrinnya mengalami penurunan seiring dengan pertambahan umur pria sehingga menyebabkan terjadinya gangguan serangkaian gejala klinik seperti halnya yang terjadi pada sindrom *menopause* pada wanita (Saalu & Osinobi, 2013). Tidak seperti halnya *menopause* pada wanita, penurunan fungsi testikular pada pria adalah tersembunyi dan membahayakan. Selain itu, penurunan level testosteron seiring dengan pertambahan umur pada pria bukanlah sesuatu yang luar biasa karena fakta menunjukkan bahwa adanya level testosteron yang sangat rendah pada pria yang berusia tua dibanding pada pria yang lebih muda (Basaria & Dobs, 2001).

Adanya korelasi *andropause* terhadap konsentrasi DHT masih belum jelas diketahui. Sejumlah penelitian melaporkan bahwa adanya kaitan antara *andropause* dengan terjadinya penurunan DHT (Drafta *et al.*, 1982), peneliti lain tidak menemukan adanya kaitan *andropause* dengan umur (Starka *et al.*, 2009), sedangkan peneliti lainnya menemukan adanya peningkatan DHT pada kondisi *andropause* (Feldman *et al.*, 2002).

Pertambahan umur pada pria seringkali diikuti dengan timbulnya

gejala, seperti terganggunya disfungsi seksual (hilangnya libido dan disfungsi ereksi), kelemahan, kelelahan, kelesuan, susah tidur, kehilangan 'mood', hilangnya semangat, dan kurangnya motivasi (Heinemann, 1999). Kondisi tersebut juga diiringi dengan hilangnya kepadatan tulang sehingga mudah mengalami kerusakan (patah tulang) (Wishart, 1995). Gejala-gejala tersebut mungkin sangat erat kaitannya akibat turunnya level testosteron (Bain, 2001).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa defisiensi testosteron terjadi akibat adanya masalah pada testis (*testicular problem*) atau akibat terjadinya penyakit pada *hypothalamicpituitary* (*hypogonadism* sekunder). Pada pria yang mengalami penurunan level testosteron, sementara LH dan FSH meningkat maka akan terjadi kondisi *hypogonadism* primer yang dapat disebabkan oleh adanya orchitis, *cryptorchidism*, trauma, kemoterapi, terapi radiasi, insufisiensi vaskular, atau sindrom *Klinefelter's* (Bain, 2001).

Peran DHT pada Karsinoma dan Benign Prostatic Hypertrophy

Hasil penelitian menunjukkan bahwa *benign prostatic hypertrophy* (BPH) sangat sering ditemukan pada pria dengan tingkat prevalensi sekitar 75 pada pria dengan usia di atas 50 tahun (Horton, 1992). Prostat merupakan target utama aksi androgen, dan perkembangan prostat membutuhkan DHT. Oleh karena itu, terdapat suatu dugaan bahwa konsentrasi serum DHT akan tinggi pada kondisi BPH, namun belum diketahui secara pasti mekanisme yang sebenarnya (Keenan *et al.*, 1974). Hal tersebut mungkin berkaitan dengan kurangnya pendekatan yang seragam (*uniform*) terhadap pengukuran DHT dan enzim *5 α -reductase*. Oleh karena itu, androgen dibutuhkan untuk mengembangkan gangguan-gangguan tersebut. Fakta menunjukkan bahwa BPH merupakan *androgen-dependent* yang tidak terjadi pada subyek yang mengalami

kastrasi atau individu yang mengalami defisiensi *5 α -reductase* tipe 2 (Imperato-McGinley and Zhu, 2002).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pengobatan dengan *finastride* menyebabkan terjadinya penurunan DHT, namun tidak menurunkan konsentrasi testosteron. Pengobatan tersebut memberikan dampak yang menguntungkan terhadap gejala-gejala BPH dengan cara meningkatkan aliran urin dan penurunan volume prostat. Pemberian *finastride* juga menurunkan resiko terjadinya kanker prostat, sedangkan pemberian *dutasteride* menyebabkan penurunan DHT secara nyata jika dibandingkan dengan pemberian *finasteride* (Mc Connell *et al.*, 1992).

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa perkembangan penyakit prostat berkaitan dengan ekspresi yang berlebihan (*over-expression*) dari *5 α -reductase* iso-enzim khususnya iso-enzim tipe 1. Pada penyakit-penyakit yang tergolong parah, konsentrasi iso-enzim tipe 1 akan meningkat sekitar 3-4 kali jika dibandingkan dengan konsentrasinya yang terdapat pada kondisi BPH (Thomas *et al.*, 2008). Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian *5 α -reductase* dan *dutasteride* lebih efektif jika dibanding pemberian *finasteride* secara tunggal (Zhu *et al.*, 2009). Akan tetapi, belum terdapat bukti yang mendukung adanya kaitan antara konsentrasi DHT dengan diagnosis BPH (Horton, 1992), resiko kanker prostat, status metastasis kanker prostat, dan pengobatan atau kelangsungan anti-androgen (Tindall & Rittmaster, 2008). Saat ini, penelitian lanjutan terus dilakukan untuk mengetahui level androgen di dalam jaringan prostat dibanding di dalam serum dalam upaya memahami proses-proses tersebut dan peran DHT (Marks *et al.*, 2008).

Hasil penelitian kami terdahulu menunjukkan bahwa pemberian ekstrak epididimis berpotensi meningkatkan

konsentrasi DHT pada testis, epididimis, dan ductus deferens (Akmal *et al.*, 2016), yang selanjutnya diikuti dengan peningkatan kualitas spermatozoa kambing lokal jantan (Akmal *et al.*, 2015), namun belum bisa dijelaskan mekanisme molekular yang pasti tentang fenomena tersebut.

Kesimpulan

Androgen berperan penting dalam perkembangan dan fungsi sistem reproduksi serta fungsi-fungsi biologik pria lainnya. DHT merupakan hasil metabolit testosteron yang beraksi sebagai bentuk androgen yang lebih *potent* yang dibutuhkan untuk perkembangan sistem reproduksi pria.

Daftar Pustaka

- Akmal, M., T.N. Siregar., S. Wahyuni., M. Hambal., Sugito., Amiruddin., Syafruddin., Roslizawaty., Zainuddin., M. Adam., Gholib., C.D. Iskandar., Rinidar., N. Asmilia., Hamny., Joharsyah. dan Suriadi. 2015. Pemberian ekstrak epididimis berpotensi meningkatkan kualitas sperma kambing lokal jantan. *J Ked Hewan.*, 9(2): 168-173.
- Akmal, M., Syafruddin. dan M. Abrar. 2016. Eksplorasi potensi ductus epididimis sebagai induktor peningkatan kualitas spermatozoa: upaya meningkatkan mutu dan genetik kambing lokal. Laporan Penelitian Tim Pascasarjana Tahun III. Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Syiah Kuala Darussalam, Banda Aceh.
- Andersson, S., R.W. Bishop. and D.W. Russell. 1989. Expression cloning and regulation of steroid 5 alpha-reductase, an enzyme essential for male sexual differentiation. *J Biol Chem.*, 264: 16249-55 .
- Askew., E.B., R.T. Gampe., T.B. Stanley., J.L. Faggart. and E.M. Wilson. 2007. Modulation of Androgen Receptor Activation Function 2 by Testosterone and Dihydrotestosterone. *The Journal of Biological Chemistry*, 282(35) pp. 25801-25816,
- Auchus, R.J. 2010. Management of the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol.*, 614107.
- Bain, J. 2001. Andropause: *Testosterone replacement therapy for aging men.* *Can Fam Physician.*, 47: 91-97.
- Basaria, S. and A.S. Dobs. 2001. Hypogonadism and Androgen Replacement Therapy in elderly men. *Am J Med.*, 10: 563-572.
- Bhasin, S., O.M. Calof., T.W. Storer., M.L. Lee., N.A. Mazer., R. Jasuja., V.M. Montori., W. Gao. and J.T. Dalton. 2006. Drug insight: Testosterone and selective androgen receptor modulators as anabolic therapies for chronic illness and aging. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism.*, 2: 146-159.
- Bhasin, S. and R. Jasuja. 2009. Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) as Function Promoting Therapies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*, 12(3): 232-240. doi:10.1097/MCO.0b013e32832a3d79.
- Bormann, C.L., G.D Smith., V. Padmanabhan. and T.M Lee. 2011. Prenatal testosterone and dihydrotestosterone exposure disrupts ovine testicular development. *Reproduction.*, 142: 167-173.
- Bruchovsky, N. and J.D. Wilson. 1968. The Conversion of Testosterone to 5 α -Androstan-17 β -ol-3-one by Rat Prostate in Vivo and in Vitro.

- The Journal of Biological Chemistry*, 243(8): pp. 2012-2021.
- Butler, G.E., R.F. Walker., R.V. Walker., P. Teague., D. Riad-Fahmy. and S.G. Ratcliffe. 1989. Salivary testosterone levels and the progress of puberty in the normal boy. *Clin Endocrinol (Oxf)*., 30: 587-96.
- Chada, M., R. Prusa., J. Bronsky., M. Pechova., K. Kotaska. and L. Lisa. 2003. Inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol and their relationship to the regulation of follicle development in girls during childhood and puberty. *Physiol Res.*, 52: 341-6.
- Comuzzi, B., L. Lambrinidis., H. Rogatsch., S. Godoy-Tundidor., N. Knezevic., I. Krhen., Z. Marekovic., G. Bartsch., H. Klocker., A. Hobisch. *et al.* 2003. The transcriptional co-activator cAMP response element-binding protein-binding protein is expressed in prostate cancer and enhances androgen- and anti-androgen-induced androgen receptor function. *American Journal of Pathology*., 162: 233-241. (doi:10.1016/S0002-9440(10)63814-X).
- Cooke, R.R., J.E. McIntosh. And R.P. McIntosh. 1993. Circadian variation in serum free and non-SHBG-bound testosterone in normal men: measurements, and simulation using a mass action model. *Clin Endocrinol (Oxf)*., 39: 163-71.
- Dohler, K.D. 1991. The pre- and post-natal influence of hormones and neurotransmitters on sexual differentiation of the mammalian hypothalamus. *Int Rev Cytol.*, 131: 1-57.
- Drafta, D., A.E. Schindler., E. Stroe. and E. Neacsu. 1982. Age-related changes of plasma steroids in normal adult males. *J Steroid Biochem.*, 17: 683-7.
- Feldman, H.A., C. Longcope., C.A. Derby., *et al.* 2002. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab.*, 87: 589-98.
- George, F.W., D.W. Russell. and J.D. Wilson. 1991. Feed-forward control of prostate growth: Dihydrotestosterone induces expression of its own biosynthetic enzyme, steroid 5 α -reductase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 88: 8044-8047.
- Griffin, J.E. and J.D. Wilson. 1980. The syndromes of androgen resistance. *N Engl J Med.*, 302: 198-209.
- Heinemann, L.A.J., T. Zimmermann., A. Vermeulen., C. Thiel. and W. Hummel. 1992. A new "aging males' symptoms" rating scale. *Aging Male.*, 2: 105-14.
- Hodgins, M.B. 1982. Binding of androgens in 5 alpha-reductase-deficient human genital skin fibroblasts: inhibition by progesterone and its metabolites. *J Endocrinol.*, 94: 415-427.
- Holzapfel, S. 1999. "Male menopause": does it exist? *Can J CME.*, 11(3) :137-45.
- Horton, R. 1992. Benign prostatic hyperplasia: new insights. *J Clin Endocrinol Metab.*, 74: 504A-C.
- Imperato-McGinley, J., E.P. Ralph., T. Gautier. and E. Sturla. 1979. Androgens and the Evolution of Male-Gender Identity among Male Pseudohermaphrodites with 5 α -Reductase Deficiency. *N Engl J Med.*, 300: 1233-1237.
- Imperato-McGinley, J. and Y.S. Zhu. 2002. Androgens and male physiology the syndrome of 5alpha-

- reductase-2 deficiency. *Mol Cell Endocrinol.*, 198: 51-9.
- Keenan, B.S., W.J. Meyer., A.J. Hadjian., H.W. Jones. and C.J. Migeon. 1974. Syndrome of androgen insensitivity in man: absence of 5 alpha-dihydrotestosterone binding protein in skin fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab.*, 38: 1143-6.
- Koryakina, Y., H.Q. Ta. and D. Gioeli. 2014. Androgen receptor phosphorylation: biological context and functional consequences. *Endocrine-Related Cancer.*, 21: T131-T145.
- Li, Y., K. Izumi. and H. Miyamoto. 2012. The Role of the Androgen Receptor in the Development and Progression of Bladder Cancer. *Jpn J Clin Oncol.*, 42(7): 569-577. doi:10.1093/jjco/hys072.
- Lindzey, J., M.V. Kumar., M. Grossmann., C. Young. and D.J. Tindall. 1994. *Molecular mechanisms of androgen action.* Vitam Horm., 49: 383-432.
- Marchetti, P.M. and J.H. Barth. 2013. Clinical biochemistry of dihydrotestosterone. *Annals of Clinical Biochemistry.*, 50: 95-107.
- Marks, L.S., E.A. Mostaghel. and P.S. Nelson. 2008. Prostate tissue androgens: history and current clinical relevance. *Urology.*, 72: 247-54.
- Matsumoto, T., M. Sakari., M. Okada., A. Yokoyama., S. Takahashi., A. Kouzmenko. and S. Kato. 2013. The Androgen Receptor in Health and Disease. *Annual Review of Physiology.*, 75: 201-224.
- McConnell, J.D., J.D. Wilson., F.W. George., J. Geller., F. Pappas. and E. Stoner. 1992. Finasteride, an inhibitor of 5 alpha-reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.*, 74: 50-58.
- Peterson, R.E., J. Imperato-McGinley., T. Gautier. and E. Sturla. 1977. Male pseudohermaphroditism due to steroid 5 α -reductase deficiency. The American Journal of Medicine., 62(2): 170-191.
- Randall, V.A. 1994. Role of 5 alpha-reductase in health and disease. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 8: 405-431. (doi:10.1016/S0950-351X(05)80259-9).
- Ruey-Sheng, W., S. Yeh., T. Chii-Ruey. and C. Chang. 2009. Androgen Receptor Roles in Spermatogenesis and Fertility: Lessons from Testicular Cell-Specific Androgen Receptor Knockout Mice. *Endocr Rev.*, 30(2): 119-132..
- Saalu, L.C. and A.A. Osinubi. 2013. Andropause (Male Menopause): Valid Concepts, Fables and Controversies. *Journal of Basic Medical Sciences.*, 1(1): 33-37.
- Starka, L., H. Pospisilova. and M. Hill. 2009. Free testosterone and free dihydrotestosterone throughout the life span of men. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 116: 118-20.
- Tan, M.H.E., J. Li., H.E. Xu., K. Melcher. and E. Yong. 2015. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacologica Sinica.*, 36: 3-23; doi: 10.1038/aps.2014.18.
- Thomas, L.N., R.C. Douglas., C.B. Lazier., C.K. Too., R.S. Rittmaster. and D.J. Tindall 2008. Type 1 and type 2 5alpha-reductase expression in the development and progression of prostate cancer. *Eur Urol.*, 53: 244-52.
- Tien-Min, L. and C. Chang. 1997. Cloning and characterization of TDD5, an androgen target gene that is

- differentially repressed by testosterone and dihydrotestosterone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 94: pp. 4988-4993.
- Tindall, D.J. and R.S. Rittmaster. 2008. The rationale for inhibiting 5 α -reductase isoenzymes in the prevention and treatment of prostate cancer. *J Urol.*, 179: 1235-42.
- Toorians, A.W., S. Kelleher., L.J. Gooren., M. Jimenez. and D.J. Handelsman. 2003. Estimating the contribution of the prostate to blood dihydrotestosterone. *J Clin Endocrinol Metab.*, 88: 5207-11.
- Torres-Estay, V., D.V. Carreno., I.F. San Francisco., P. Sotomayor., A.S. Godoy. and G.J. Smith. 2015. Androgen receptor in human endothelial cells. *Journal of Endocrinology.*, 224: R131-R137.
- Veiga-Lopez, A., T.L. Steckler., D.H. Abbott., K.B. Welch., P.S. MohanKumar., D.J. Phillips., K. Refsal. & V. Padmanabhan. 2011. Developmental programming: impact of excess prenatal testosterone on intra-uterine fetal endocrine milieu and growth in sheep. *Biology of Reproduction.*, 84: 87-96. (doi:10.1095/biolreprod.110.086686).
- Wennink, J.M., H.A. Delemarre-van de Waal., R. Schoemaker., H. Schoemaker. and J. Schoemaker. 1989. Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion patterns in boys throughout puberty measured using highly sensitive immunoradiometric assays. *Clin Endocrinol (Oxf).*, 31: 551-64.
- Wilson, E.M. and F.S. French. 1976. Binding properties of androgen receptors. Evidence for identical receptors in rat testis, epididymis, and prostate. *The Journal of Biological Chemistry.*, 251: 5620-5629.
- Wishart, J.M., A.G., A.G. Need., M. Horowitz., H.A. Morris. and B.E. Nordin. 1995. Effect of age on bone density and bone turnover in men. *Clin Endocrinol (Oxf).*, 42: 141-6.
- Zhou, Z.X., C.I. Wong., M. Sar and E.M. Wilson. 1994. The androgen receptor: an overview. *Recent Prog Horm Res.*, 49: 249-74.
- Zhu, Y.S. and J.L. Imperato-McGinley. 2009. 5 α -reductase isoenzymes and androgen actions in the prostate. *Ann N Y Acad Sci.*, 1155: 43-56.