

LITERATURE REVIEW

Studi Literatur Perbedaan Ekspresi Messenger Ribonucleid Acid (MRNA) Reseptor Androgen Setelah Pemberian Testosteron antara Penis dan Kelenjar Prostat Tikus Wistar Jantan (*Rattus Norvegicus*) Pascakastrasi

Luh Ari Arini

Jurusan DIII Kebidanan, Fakultas Olahraga dan Kesehatan
Universitas Pendidikan Ganesha
Korespondensi: arikarini.91@gmail.com

Submisi: 3 Agustus 2018; Revisi: 19 Februari 2019; Penerimaan: 25 Maret 2019

ABSTRACT

Background: Aging process (andropause) in men will cause a decrease in testosterone hormones, in other that decrease of androgen receptor (testosteron and dhyhidrttestosterone) in target organ, can be seen from AR mRNA expression. Andropause finally impact of male reproductive organ, so given testosterone hormone therapy is important to restore the condition. Giving testosterone hormone causes increase the expression of AR mRNA in the prostate gland and penis, but in these two organs there is a different increase.

Objective: to know the difference of expression AR mRNA after administration of testosterone between prostate gland and penis.

Method: This article used literature review from database of intisari sains medis.

Results and Discussion: AR mRNA expression in the prostate gland is smaller than the penile tissue, due to the prostate gland in addition to the 5 α reductase enzyme there are also many aromatase enzymes. In the normal prostate gland the amount of 5 α reductase is small, so the addition of testosterone is converted to DHT but also in aromatization to estrogen. Therefore, fewer androgen receptors are found compared to the tissue of the penis, in addition expression of AR mRNA in the preputial penis is higher than the prostate gland.

Conclusion: Penile tissue is more responsive to testosterone and improves the function and maintenance of tissue especially in old.

Keywords: androgen receptor mRNA, testosterone, penis and prostate

ABSTRAK

Latar Belakang: latar belakang penulisan artikel ini yaitu proses penuaan (andropause) pada pria akan menyebabkan penurunan hormon testosteron, sehingga menimbulkan penurunan reseptor androgen (testosteron dan dihidrottestosteron) pada organ target, yang dapat diamati melalui ekspresi messenger RNA dari reseptor androgen (mRNA AR). Andropause akhirnya akan berdampak pada masalah organ reproduksi pria, sehingga diberikan terapi hormon testosteron untuk memulihkan keadaan tersebut. Pemberian hormon testosteron ini diketahui terbukti menyebabkan peningkatan ekspresi mRNA AR khususnya pada kelenjar prostat dan penis, sehingga masalah pada organ reproduksi tersebut dapat teratasi, namun peningkatan ekspresi mRNA AR pada kedua organ ini ditemukan berbeda.

Tujuan: untuk mengetahui perbedaan ekspresi mRNA AR setelah pemberian testosteron antara kelenjar prostat dan penis.

Metode: penulisan artikel ini menggunakan studi literatur atau hasil telaah dari penelitian terdahulu yaitu artikel yang berasal dari intisari sains medis.

Hasil dan Pembahasan: ekspresi mRNA AR pada kelenjar prostat didapatkan lebih kecil dibandingkan dengan jaringan penis, disebabkan karena pada kelenjar prostat selain terdapat enzim 5 α reduktase juga terdapat enzim aromatase yang cukup banyak. Pada kelenjar prostat normal jumlah 5 α reduktase sedikit, sehingga pemberian testosteron selain dikonversi menjadi DHT tapi juga di aromatisasi menjadi estrogen. Oleh karena itu didapatkan reseptor androgen yang lebih sedikit dibandingkan dengan jaringan pada penis, selain itu ekspresi mRNA AR pada preputial penis diketahui lebih tinggi dibandingkan kelenjar prostat.

Kesimpulan: jaringan penis lebih responsif terhadap pemberian hormon testosteron dan meningkatkan fungsi serta pemeliharaan jaringannya terutama pada usia tua.

Kata kunci: mRNA reseptor androgen, testosteron, penis dan prostat

PENDAHULUAN

Proses penuaan merupakan keadaan yang pasti akan dialami oleh pria maupun wanita dalam siklus kehidupannya, seiring dengan bertambahnya usia menyebabkan terjadinya penurunan sistem hormonal. Penurunan macam-macam hormon khususnya pada pria seperti hormon testosteron, *dehydroepiandrosteron* (DHEA/DHEAS), *insuline growth factor* (IGF) dan *growth hormone* (GH). Androgen berperan penting dalam perkembangan dan fungsi sistem reproduksi serta fungsi-fungsi biologik pria. *Dihydrotestosterone*/DHT merupakan hasil metabolit testosteron yang beraksi sebagai bentuk androgen yang lebih potent yang dibutuhkan untuk perkembangan sistem reproduksi pria.^{2,28}

Pria yang mengalami penurunan hormon androgen seiring dengan pertambahan usia disebut andropause, yang diawali dengan kemunduran fungsi organ reproduksi. Penurunan hormon androgen yang terpenting seperti testosteron, sehingga dikatakan juga sebagai *Late-onset hypogonadism* (LOH) yang terjadi pada pria usia 70-80 tahun.⁷ Testosteron menurun sekitar satu persen per tahun setelah usia 30 tahun, dengan kriteria kadar testosteron total kurang dari 200 ng/dl dikatakan sebagai hipogonad.⁵

Pada andropause, meskipun merupakan keadaan yang fisiologis namun dapat menimbulkan berbagai masalah dalam sistem tubuh oleh karena defisiensi testosteron. Gejala-gejala yang dapat timbul berupa penurunan libido, disfungsi ereksi dan ejakulasi, penurunan massa otot dan densitas tulang, peningkatan lemak tubuh, penurunan energi dan masalah psikis, mengingat efek testosteron pada pemeliharaan organ tubuh terutama sistem reproduksi sangatlah besar maka hal tersebut akan mempengaruhi kualitas kehidupan pria secara keseluruhan.. Penurunan testosteron secara spesifik dapat mempengaruhi kehidupan seksualnya dengan pasangan, disebabkan terutama karena terjadi disfungsi ereksi maupun ejakulasi yang diawali oleh terganggunya perkembangan dan pemeliharaan jaringan organ seks pada pria, sehingga menyebabkan menurunnya minat atau gairah seksual.

Peran androgen dalam menjaga ultrastruktur organ reproduksi tidak terlepas dari mekanisme reseptornya yaitu reseptor androgen. Reseptor androgen merupakan bagian dari reseptor nuklear yang terletak di dalam sel, yang bekerja dengan memediasi aktivitas androgen untuk menjalankan perannya dalam proliferasi dan diferensiasi serta menjalankan fungsi organ reproduksi pada pria, yang bekerja dengan proses pengikatan reseptor androgen dengan ligand-ligand natifnya (testosteron dan DHT) di sel target.^{20,35,37} Level androgen yang menurun akhirnya akan menyebabkan penurunan reseptor

androgen (androgen *receptor*/AR). Penurunan AR akhirnya akan menghambat proses sintesis protein yang penting bagi pertumbuhan sel atau jaringan. Mekanisme dari proliferasi pada jaringan target androgen dimediasi melalui androgen *transduction signaling pathway* yaitu secara genomik dan nongenomik.^{4,15} Pengaruh androgen terhadap organ reproduksi pria dapat dibuktikan dalam beberapa penelitian seperti penelitian mengenai pemeliharaan ultrastruktur jaringan penis oleh karena androgen, yang dilakukan pada binatang menunjukkan bahwa kekurangan hormon testosteron menyebabkan atrofi jaringan penis, perubahan struktur nervus dorsalis, perubahan morfologi endotel, penurunan otot polos trabekular, dan akumulasi jaringan lemak pada daerah subtunika korpus kavernosum,³⁰ sehingga menimbulkan masalah seperti disfungsi ereksi.

Eksresi *messenger ribonucleid acid*/mRNA AR pada penis diketahui menurun terkait dengan penuaan, penurunan akan mulai terjadi ketika beranjak dewasa, sehingga usia merupakan faktor penentu untuk penurunan AR pada penis tikus melalui regulasi transkripsi.²² Penelitian oleh Yan et al., (2014) membuktikan bahwa hormon testosteron meregulasi ekspresi keratin 33B yang berperan pada pertumbuhan penis tikus melalui mekanisme signal reseptor androgen.⁴³ Berdasarkan hal tersebut bahwa penelitian terkait pemberian preparat testosteron pada tikus selama ini memberikan hasil yang bermakna terhadap perkembangan jaringan erektil penis.²⁵ Defisiensi testosteron selain pada penis juga akan menyebabkan gangguan pada aksesori genital pria termasuk pada kelenjar prostat.

Defisiensi testosteron menimbulkan atrofi pada kelenjar prostat, akhirnya akan mempengaruhi volume dari cairan seminal yang penting saat ejakulasi. Aktivitas androgen untuk pertumbuhan normal dan diferensiasi epitelium prostat diregulasi oleh sinyal parakrin melalui mekanisme autoregulasi.¹¹ Tingkat ekspresi AR dikaitkan dengan pertumbuhan lobus kelenjar prostat, yang mana pada organ target ekspresinya ditemukan menurun jika dikaitkan dengan penuaan.^{4,24} Penghambatan proliferasi pada prostat yang dilihat melalui struktur histologi prostat terjadi pada tikus pascakastrasi, dan dapat dipulihkan kembali dengan pemberian testosteron.¹⁴

Pada percobaan awal yang dilakukan oleh Arini dan Rahayu (2016) pada 10 ekor tikus pascakastrasi (pemotongan organ testis) terjadi penurunan drastis hormon testosteron, yang terlihat dari ekspresi mRNA AR yang menurun. Terjadi peningkatan ekspresi mRNA AR setelah pemberian testosteron, baik pada penis maupun kelenjar prostat, hasilnya

berbanding lurus dengan penelitian yang dilakukan menggunakan 36 sampel, terjadi peningkatan ekspresi mRNA AR pada kelenjar prostat maupun penis dari tikus pasca kastrasi setelah pemberian terapi hormon testosteron (4,5 mg Sustanon).^{3,25} Peningkatan pada kedua organ ternyata mempunyai nilai yang tidak sama, sehingga penulis tertarik untuk menganalisis perbedaan antara kedua organ tersebut, kemudian membandingkan organ yang mana yang lebih responsif terhadap hormon testosteron dan menganalisis mengapa hal tersebut dapat terjadi. Dari hasil uji dengan *independent-t test* kedua organ tersebut mengalami peningkatan ekspresi mRNA AR secara signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan yakni dapat ditunjukkan dengan tabel di bawah ini:

Tabel 1.
Hasil uji dengan *independent-t test*
1. Hasil uji pada penis

Kelompok	n	Rerata (pg/ μ l)	SD	p
Kontrol	18	4,20	0,92	0,001
Perlakuan	18	12,91	1,37	

2. Hasil uji pada kelenjar prostat

Kelompok	n	Rerata (pg/ μ l)	SD	p
Kontrol	18	0,57	0,17	0,003
Perlakuan	18	0,77	0,21	

Kedua tabel tersebut menunjukkan bahwa rerata ekspresi mRNA AR pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol, baik pada kelenjar prostat maupun penis. Nilai signifikansi *pValue* terlihat bahwa penis lebih signifikan dibandingkan dengan kelenjar prostat.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif berdasarkan *study literature* yaitu membandingkan dari berbagai literatur yang berkaitan tentang jumlah ekspresi mRNA reseptor androgen pada organ reproduksi pria, khususnya pada penis (organ vital) dan kelenjar prostat (organ/kelenjar aksesori) setelah pemberian hormon testosteron pada tikus pascakastrasi. Pengumpulan data dalam penelitian ini berdasarkan data yang diperoleh dari hasil penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Arini (2016) dan Rahayu (2016). Jumlah ekspresi mRNA AR antara ke dua organ reproduksi, selanjutnya akan dibandingkan berdasarkan dari tren peningkatan ekspresi mRNA AR dan dihubungkan juga dengan penelitian-penelitian oleh para pakar sebelumnya yang terkait dengan penelitian ini. Dari hasil telaah perbedaan ekspresi mRNA AR yang didapat pada

kedua organ reproduksi tersebut selanjutnya akan ditarik kesimpulan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan dua jenis penelitian di atas dapat dilihat dari kedua organ reproduksi tersebut, didapatkan bahwa pada kelompok kontrol yang hanya dikastrasi tanpa diberikan hormon testosteron, jumlah ekspresi mRNA AR lebih kecil dibandingkan dengan jaringan yang dikastrasi dan diberikan hormon testosteron. Hal tersebut menunjukkan terjadinya peningkatan yang signifikan dari masing-masing kelompok organ reproduksi yang telah diteliti tersebut. Pemberian hormon testosteron ini merupakan terapi pemulihan untuk meregulasi mekanisme androgen di dalam jaringan, yang awalnya mengalami kerusakan sehingga ekspresi reseptornya mengalami peningkatan.

Telaah yang dilakukan antara kedua organ reproduksi yaitu pada jaringan penis didapatkan jumlah ekspresi mRNA AR (12,91) lebih besar dibandingkan dengan kelenjar prostat (0,77), serta diketahui *pValue* pada penis lebih kecil ($p=0,0001$) dibandingkan pada kelenjar prostat ($p=0,0003$), ini menunjukkan bahwa penis memiliki tingkat signifikansi yang lebih tinggi.. Jadi memberi kesan bahwa reseptor androgen yang terdapat di jaringan penis lebih banyak dibandingkan pada kelenjar prostat, sehingga dengan pemberian hormon testosteron otomatis akan menyebabkan ekspresi mRNA AR lebih tinggi dibandingkan dengan kelenjar prostat.

Hormon steroid seperti halnya androgen yang disekresi oleh kelenjar endokrin, 98% akan berada dalam sirkulasi atau terikat dengan protein transport yang spesifik. Saat berada didalam sel, steroid hanya dapat menghasilkan respon dalam sel yang memiliki reseptor intraseluler yang spesifik untuk hormon yang bersangkutan. Ikatan antara hormon dengan reseptor yang spesifik tersebut merupakan kunci untuk mekanisme kerja hormon di jaringan target. Androgen memiliki struktur hidrofobik steroid kolesterol, yang memungkinkan untuk bergerak bebas dari luar menuju ke dalam sel. Target intraseluler androgen adalah reseptor androgen, setelah berikatan dengan androgen membentuk AR, kemudian bergerak menuju nukleus dan mengatur transkripsi pada target gen androgen.¹⁸

Proses transkripsi tersebut mengubah DNA menjadi RNA, proses perubahan diawali dengan adanya *messenger RNA* atau disingkat menjadi mRNA, yang merupakan pembawa pesan terkait adanya reseptor androgen pada jaringan target. Reseptor androgen diaktivasi oleh dua ligand yakni testosteron dan DHT, antara dua ligand terjadi

perbedaan afinitas ikatan dengan AR sehingga akan menyebabkan perbedaan level aktivasi dari AR oleh ligand tersebut. Reseptor androgen menginduksi respon yang fisiologis pada tipe jaringan yang sama tergantung dengan lokasi jaringannya. Reseptor androgen berinteraksi dengan protein lain dalam nukleus sehingga menghasilkan *up* atau *down* regulasi dari spesifik transkripsi gen. *Up*-regulasi atau aktivasi dari transkripsi menghasilkan peningkatan sintesis mRNA, yang nantinya diterjemahkan oleh ribosom untuk memproduksi protein spesifik tertentu.^{23,24} Jadi peningkatan level androgen akan meningkatkan ekspresi mRNA AR pada jaringan sehingga proliferasi sel terjadi.

Produksi testosteron yang merupakan salah satu androgen pada pria dikendalikan oleh poros hipotalamus-hipofisis-gonad (HPG). *Gonadotropin releasing hormone* (GnRH) disekresikan dari hipotalamus, sehingga merangsang kelenjar hipofisis untuk melepaskan *Luteinizing hormone* (LH), yang bekerja pada sel-sel testis (sel Leydig) untuk memproduksi testosteron. Produksi sejumlah hormon ini mengalami penurunan akibat dari proses penuaan, pengurangan kadar testosteron bebas terjadi sebesar 1% per tahun antara usia 40 dan 70 tahun, disebabkan karena peningkatan jumlah testosteron yang berikatan dengan protein Globulin atau yang disebut dengan *sex hormone binding globulin*/SHBG sekitar 1,2% pertahun. Penuaan berimbas pula pada fungsi sel Leydig dan menurunkan sensitivitas poros HPG.⁷ Oleh karena itu kastrasi pada tikus jantan yang dianalogikan pada pria tua, menimbulkan penurunan fungsi testis yang berakibat hilangnya produksi hormon testosteron.

Pada jaringan atau sel target termasuk juga pada organ reproduksi seperti penis maupun kelenjar prostat, androgen yang digunakan dalam bentuk yang lebih poten yakni DHT yang berasal dari hormon testosteron yang dikonversi oleh enzim *5 α -reductase* di testis maupun jaringan atau organ target lainnya. Hormon testosteron selama ini diketahui memegang peranan dalam pemeliharaan jaringan erektil pada penis maupun organ reproduksi lainnya, diketahui 28 hari pasca kastrasi menyebabkan jaringan korpus kaverosum, endothelia vaskular, tunika albuginea pada penis mengalami atrofi.^{16,25} Hormon testosteron diketahui memodulasi perkembangan dan pemeliharaan ultrastruktur jaringan erektil penis dengan mekanisme reseptor androgen. Androgen juga berfungsi untuk pertumbuhan dan perkembangan fisiologis dari kelenjar prostat.¹ Hormon testosteron dan DHT keduanya akan berikatan dengan reseptor yang sama yaitu AR dengan perbedaan afinitas dan tampaknya memiliki perbedaan dalam aktivitas transkripsi.

Ekspresi AR pada jaringan penis dan prostat

Testosteron mempengaruhi pertumbuhan penis melalui peningkatan aktivitas regulasi androgen pada stroma ekstraseluler. Jumlah sel-sel positif AR dalam penis janin manusia tidak mengalami perubahan baik pada keadaan saat testis dikastrasi, keadaan normal maupun yang memiliki kadar testosteron yang tinggi. Oleh karena itu penghentian pertumbuhan pada penis dimediasi oleh mekanisme regulasi penurunan reseptor androgen.⁴² Sedangkan Ekspresi AR pada sel normal prostat lebih kecil dibandingkan dengan sel kanker prostat yang dilihat melalui pemeriksaan *real-time* PCR.¹⁷

Androgen dalam bentuk DHT berinteraksi dengan AR di dalam penis maupun kelenjar prostat, akan memacu mRNA di nukleus untuk mensintesis protein sehingga terjadi pertumbuhan kelenjar. Pemberian hormon DHT secara langsung diketahui lebih ampuh daripada pemberian testosteron, dalam menstimulasi fungsi epithelia terutama pada sel-sel di dalam prostat. Pada beberapa kasus diketahui bahwa ekspresi AR termodifikasi atau mengalami perubahan pada ventral prostat, yang mana terjadi penurunan ekspresi AR oleh karena pemberian androgen, namun berbeda pada jaringan otot polos penis yang dilaporkan mengalami *up-regulated* setelah pemberian androgen.²² Diketahui bahwa androgen akan lebih mempengaruhi sel line kanker prostat (PC-82), dibandingkan dengan sel normal pada prostat.^{4,17}

Konsentrasi DHT diketahui 15-20 kali lebih besar dibandingkan dengan testosteron. Pemberian DHT akan menghasilkan ikatan dengan AR lebih stabil dan kompleks serta berperan penting dalam meningkatkan fungsi prostat dan pertumbuhannya. Pada beberapa studi ditemukan bahwa hormon androgen menyebabkan regulasi mRNA AR meningkat (*up-regulates*) pada otot polos penis tikus.¹¹ dan line prostat kanker *line* (PC3), namun menurun (*down-regulates*) pada ventral prostat.²⁴ Oleh karena itu konsentrasi AR di prostat ditemukan lebih rendah dibandingkan di jaringan atau organ reproduksi lainnya. Keadaan tersebut mengindikasikan bahwa androgen akan lebih berpengaruh pada sel kanker prostat dibandingkan sel atau jaringan yang normal, selain itu prostat kemungkinan lebih sensitif terhadap DHT dibandingkan testosteron. Hal itu berdasarkan penjelasan sebelumnya bahwa pemberian testosteron akan mengaktivasi reseptor androgen namun level aktivasinya tidak sebesar seperti yang di pengaruhi oleh DHT.

Penelitian terkait dengan ekspresi enzim *5 α reduktase* yang diobservasi pada jaringan prostat seekor anjing, diketahui bahwa ekspresi mRNA *5 α reduktase* sangat rendah pada anjing tua namun

ekspresinya tinggi pada anjing *immature*. Hal tersebut menyebabkan ekspresi AR juga akan rendah pada anjing tua, karena ekspresi 5 α reduktase sangat mempengaruhi jumlah ekspresi androgen (DHT) hasil konversi dari testosteron di dalam jaringan, yang akhirnya berpengaruh pada ekspresi mRNA reseptornya. Jika terjadi defisiensi enzim 5 α reduktase oleh karena kelainan kongenital maka pertumbuhan prostat menjadi terhambat.³³

Studi oleh Niu *et al* (2003) dalam Shidaifat (2009) berbeda, yang menemukan peningkatan mRNA AR terjadi oleh karena penambahan usia kemungkinan ini terjadi karena jaringan prostat tersebut telah mengalami *hyperplasia* atau keganasan, yang cenderung terjadi pada pria andropause sehingga akan ditemukan AR yang tinggi oleh karena hormon testosteron ditemukan tetap tinggi. Ekspresi AR dapat dimodifikasi oleh karena variasi beberapa faktor yang muncul yang bekerja bersama androgen pada jaringan dan model sel spesifik. Walaupun androgen mengawali modulator dari perkembangan dan pemeliharaan pada struktur fenotif pria dan fungsi reproduksi, namun mekanisme molekuler yang mendasari regulasi AR secara *in vivo* dan mekanisme kerjanya kurang diketahui secara pasti terutama pada jaringan reproduksi.⁴¹

Tabel 2.

Ekspresi Relatif mRNA AR Pada Beberapa Organ Tikus Jantan

Organ	Ekspresi mRNA AR
Hipotalamus	42
Kelenjar adrenal	141
Epididimis	115
Penis/preputial	44
Kelenjar prostat	25
Vesikula seminalis	25

Sumber: Arini, L.A. 2016

Reseptor estrogen pada jaringan prostat

Kelenjar prostat selain diketahui merupakan jaringan yang tergantung dengan androgen, secara fisiologis dan patologis juga dipengaruhi oleh hormon estradiol-17 (E2) beta, oleh karena prostat juga memiliki reseptor alpha dan beta E2 yang terutama diekspresikan di stroma dan epithelium dari prostat.^{17,19, 38} Aktivitas enzim aromatase telah diidentifikasi pada prostat manusia, memberi kesan bahwa prostat merupakan tempat terjadinya aromatisasi oleh enzim aromatase tersebut dan kemungkinan menjadi sumber dari E2.¹ Ini membuktikan bahwa E2 juga diproduksi secara lokal pada kelenjar prostat dan mempengaruhi epithelium dan stroma melalui reseptor estrogen.

Pada pria serum testosteron menurun sekitar 35% antara usia 21 dan 85 tahun, namun saat itu

level estradiol berada dalam kadar yang konstan atau bahkan meningkat. Pada jaringan prostat normal ekspresi aromatase terdapat di dalam stroma, sedangkan pada jaringan malignan diekspresikan di jaringan epithelium prostat. Jadi, ini menunjukkan adanya hemoestasis pada prostat dan dilengkapi oleh perbedaan mekanisme kerja dari hormon estrogen dan androgen.^{9,27} Estrogen memainkan peran pada proliferasi kelenjar prostat, dan berperan juga dalam menstimulasi sekaligus menghambat pertumbuhannya. Mekanisme kerja tersebut diaktivasi dari ER α dan ER β . Estrogen secara langsung menginduksi proliferasi pada lapisan basalis dari epithelium prostat.²⁶

Reseptor estrogen alpha berperan dalam proliferasi dan reseptor estrogen beta berperan dalam hiperplasia, serta inflamasi dan keganasan.²¹ Walaupun androgen dan estrogen keduanya memainkan peran yang signifikan pada prostat, mereka bekerja bersamajika dikombinasikan dan mencapai keseimbangan. Keadaan tersebut berguna untuk untuk menjaga dan memelihara kesehatan prostat serta hemoestasis jaringan pada saat dewasa. Reseptor ER α dan ER β ini terdistribusi pada jaringan yang berbeda, ER α dominan terletak pada uterus, stroma prostat, sel *theca* ovarium dan tulang sedangkan ER β terutama diekspresikan di kolon, sel granulose ovarian, sumsum tulang dan otak bagian dorsal.⁶

Pada manusia, setidaknya ada lima isoform ER β yang teridentifikasi yaitu ER β 1, ER β 2, ER β 4, dan ER β 5 isoform dapat ditemukan dalam berbagai jenis sel di prostat normal dan secara diferensial diekspresikan selama siklus sel pada prostat.⁴⁴ 3 β -adiol dianggap sebagai ligan fisiologis untuk ER β yang aktif oleh 3 β -adiol dan terlibat dalam pemeliharaan AR dan dalam menghambat pertumbuhan epitel prostat pada tikus.^{23,44} Selain itu, 3 β -adiol dianggap sebagai metabolit DHT yang kuat karena tingkat protein intraprostatiknya 100 kali lipat lebih tinggi daripada estradiol. Morfogenesis prostat terjadi dibawah kendali androgen dan dimodulasi oleh estrogen³³, namun ER β tidak diekspresikan pada tahap awal perkembangan prostat tapi kemungkinan diekspresikan setelah 2 minggu usia mencit dan setelah ER α diekspresikan,^{29,32,44} sehingga ekspresi ER β baru akan ditemukan pada tikus dewasa atau tua.

Berdasarkan hasil penelitian yang dianalogikan pada manusia yang mengalami penuaan seperti andropause, maka fungsi testis menurun sehingga lama kelamaan testosteron dan DHT pun menurun. Bila DHT menurun maka pembentukan DNA, mRNA dan protein seperti *growth factor* akan menurun. Penurunan GF tersebut menyebabkan

TGF-1 (*transforming growth factor*), EGF, FGF dan proliferasi menurun, tapi untuk menjaga hemoestasis dalam jaringan dengan menurunnya testosteron maka kelenjar adrenal memproduksi androstenedion, kemudian terjadi aromatisasi androstenedion menjadi estrogen. Estrogen sendiri diproduksi di testis, kelenjar adrenal dan dari basil aromatisasi lemak. Reseptor estrogen banyak terdapat pada stroma prostat, khususnya reseptor-13.^{39,44} Peningkatan estrogen menyebabkan prostat membentuk FGF (*fibroblast growth factor*) sehingga terjadi proliferasi dan akan memicu KGF (*Keratinocyte growth factor*) dan EGF (*epidermal growth factor*) yang berperan memicu proliferasi sel epitel prostat, sehingga dapat mengakibatkan sel terus bertambah banyak dan menimbulkan BPH (*benign prostate hyperplasia*).³⁴

Penambahan testosteron menyebabkan jaringan target merespon dengan mengkonversi menjadi DHT oleh enzim 5 α reduktase,¹⁸ dan aromatisasi menjadi estrogen oleh enzim aromatase. Pada jaringan prostat, selain terdapat AR juga terdapat ER untuk mekanisme pemulihannya maka testosteron yang masuk akan digunakan oleh dua reseptor tersebut. Pada usia tua kadar testosteron akan semakin rendah sedangkan kadar estrogen relatif tetap sehingga perbandingan antara estrogen testosteron semakin meningkat. Telah diketahui bahwa estrogen di dalam prostat berperan dalam terjadinya proliferasi sel-sel kelenjar prostat, dengan cara meningkatkan sensitivitas sel-sel prostat terhadap rangsangan hormon androgen dan meningkatkan jumlah AR dan ER.^{26,27}

Penelitian oleh Adesanya *et al* (2007) yang mengungkapkan bahwa pengaruh pemberian etilestradiol dan testosteron yang merupakan terapi untuk sejumlah jaringan ikat menyebabkan peningkatan ketebalan dan ukuran dari epitelium. Berbeda jika yang diberikan testosteron saja, hanya sedikit mengalami peningkatan bahkan cenderung bersifat konstan. Jika testosteron diberikan secara bersamaan dengan estrogen, maka mengalami peningkatan yang signifikan.¹ Hal ini memberikan kesan bahwa estrogen akan dikaitkan dengan patofisiologis dari pertumbuhan dan perkembangan yang abnormal dari kelenjar prostat. Keadaan tersebut membuktikan bahwa perkembangan prostat selain dipengaruhi oleh testosteron juga akan dipengaruhi oleh estrogen.

Bagaimanapun secara umum E2 memiliki efek anti-androgen, dan secara negatif meregulasi poros hipotalamus-pituitary-testis, dengan demikian menurunkan produksi androgen oleh sel Leydig dan menyebabkan involusi dari pertumbuhan epitelium dan stroma pada binatang dewasa.³⁸ Sehingga

di kelenjar prostat hanya sedikit saja ditemukan reseptor androgen karena terdapat reseptor estrogen juga berbeda dengan jaringan penis yang reseptor androgennya dominan. Saat pemberian hormon testosteron yang kemudian diturunkan kebentuk yang lebih poten yakni DHT didalam prostat dan penis, selain itu juga mengalami proses aromatisasi oleh enzim aromatase pada prostat untuk pertumbuhannya, menjadi hormon estrogen yang kemudian berikatan dengan reseptor estrogen didalam kelenjar prostat tersebut, oleh karena itu reseptor androgen pada prostat didapatkan lebih sedikit dibandingkan yang terdapat di penis.

Berdasarkan penelitian oleh Williams (2001), yang mana enzim 5 α reduktase diketahui memiliki 2 type yaitu type 1 dan 2. Type 2 merupakan jenis 5 α reduktase yang mengalami defisiensi berbeda dengan type 1 yang merupakan jenis dengan jumlah yang normal yang diekspresikan terutama di jaringan genitalia seperti epididimis, testis, gubernaculum dan jaringan korpus kaverosum serta kulit preputial penis yang maling banyak. Williams membuktikan bahwa didalam seminal vesicle maupun prostat didapatkan type 2, sehingga testosteron yang masuk hanya sedikit yang akan dikonversi oleh enzim 5 α reduktase type 2 menjadi DHT, oleh karena itu sisanya akan diaromatisasi menjadi estrogen oleh enzim aromatase. Sedangkan dipenis terdapat 5 α reduktase type 1 merupakan type dengan fenotif yang normal, yang merupakan jumlah enzim yang normal sehingga testosteron yang masuk akan banyak diubah menjadi DHT.^{36,40}

Eksresi aromatase juga terdapat sedikit di prostat, studi oleh Ellem yang memeriksa ekspresi aromatase secara lokal dan biosintesis dari estrogen terdapat dalam prostat manusia. Sampel murni yang diambil dari stroma dan epitel dari jaringan prostat yang normal, terbukti bahwa ekspresi mRNA aromatase tidak ada dari epitel, tetapi lokalisasi ke stroma.⁸ Pertumbuhan dan perkembangan normal prostat membutuhkan kehadiran dan kerja androgen, yang juga dikenal sebagai faktor risiko dari penyakit prostat jinak dan ganas. Kejadian penyakit prostat meningkat seiring usia ketika kadar androgen serum menurun dan bukti yang muncul menunjukkan bahwa estrogen juga penting dalam perkembangan prostat normal, serta etiologi penyakit prostat. Kedua subtipe reseptor estrogen terdapat di prostat, menunjukkan bahwa kelenjar merespon langsung terhadap estrogen.^{8,9}

Berdasarkan hal tersebut menunjukkan bahwa faktor yang menyebabkan ekspresi mRNA AR lebih besar pada jaringan penis dibandingkan dengan jaringan prostat yaitu karena di jaringan prostat selain terdapat reseptor androgen juga terdapat

reseptor estrogen untuk meregulasi pertumbuhan dan perkembangan jaringan prostat. Sehingga pemberian testosteron juga akan di aromatisasi menjadi estrogen kemudian akan berikatan dengan reseptornya. Selain itu juga jaringan prostat yang normal hanya sedikit terdapat enzim 5α reduktase yang berguna untuk konversi testosteron menjadi DHT sehingga testosteron yang masuk juga akan di ubah menjadi estrogen oleh enzim aromatase yang juga terdapat di jaringan prostat.

Pengaruh pemberian testosteron pada jaringan prostat pria dengan hipogonadisme, membuktikan terjadi perubahan pada prostat seperti histologi dan sel epithelial setelah 6 bulan pemberian hormon. Pemberian hormon testosteron menyebabkan peningkatan serum testosteron, namun tidak signifikan.²² Studi oleh Fournier *et al* (2002), menunjukkan bahwa lobus prostat mengalami atrofi/ menginduksi regresi setelah dikastrasi dan pulih setelah pemberian testosteron atau testosteron menstimulasi pertumbuhan kembali dari vaskular prostat pada tikus kastrasi setelah 21 hari dan pemberian hormon selama 6 hari.¹⁰ Penelitian oleh Justulin *et al* (2006). Terkait pengaruh pemberian hormon testosteron pada tikus kastrasi, dengan melihat perbedaan dari respon antara sel epithelial vesikula seminalis dan ventral prostat. Vesikula seminalis diketahui lebih responsif terhadap pemberian hormon testosteron dibandingkan dengan kelenjar prostat. Keadaan ini memberi kesan bahwa adanya perbedaan dari mekanisme autregulasi proliferasi sel untuk merespon stimulus dari androgen. Sama halnya jika dikaitkan dengan organ reproduksi lain seperti dengan penis.

Selama penyelidikan reseptor nuklear diekspresikan di prostat tikus seperti reseptor estrogen, yang ditemukan pada sel sekretori epithelium dari prostat dan juga pada sel granulosa dari ovarium.¹² Regulasi hormon dari mRNA AR telah ditunjukkan pada ventral prostat tikus, RNA prostat telah diisolasi selama 4 hari setelah kastrasi. Pemberian terapi yang diberikan setelah kastrasi menggunakan testosteron propionat dan 17 β -estradiol selama 24 jam sebelum jaringan prostat diangkat. Diketahui jumlah mRNA AR meningkat 2-5 kali lipat dari tikus yang tidak diberikan terapi dengan 1 hari pascakastrasi.³⁸ Hal ini menunjukkan bahwa kelenjar prostat juga dipengaruhi oleh estradiol selain dari testosteron, dan pemberian secara bersamaan menimbulkan peningkatan yang signifikan.

Konsentrasi androgen yang tinggi dan distribusi ER α rendah yang ditemukan pada tikus tua yang menunjukkan kemungkinan adanya efek perifer dari androgen pada tingkat korpus kavernosum penis pada manusia dewasa. Efek lokal androgen pada korpus kavernosum penis berperan dalam

fungsi ereksi, didukung oleh efek yang diamati dari testosteron dan DHT pada jumlah sel dan metabolisme sel endotel dalam sistem kultur sel, sedangkan peran estrogen masih belum jelas. Oleh karena itu, membuktikan bahwa didalam jaringan penis hanya sedikit ditemukan reseptor estrogen dan regulasi hormonnya cenderung menurun atau bahkan tidak aktif ketika dewasa,³¹ selain itu enzim aromatase diekspresikan pada penis tikus muda tetapi regulasinya menurun ketika dewasa atau tua.¹³

KESIMPULAN DAN SARAN

Pada jaringan prostat tikus tua atau kastrasi terdapat hanya sedikit 5α reduktase karena pada prostat normal ditemukan 5α reduktase type 2 merupakan jenis yang kadar enzimnya rendah, sehingga testosteron yang diberikan lebih banyak mengalami proses aromatisasi oleh enzim aromatase dan reseptor estrogen, yang diketahui juga terdapat di jaringan prostat. Keadaan tersebut sedikit berbeda pada jaringan penis yang lebih banyak terdapat enzim 5α reduktase karena ditemukan 5α reduktase type 1, sehingga secara penuh testosteron yang diberikan dapat diubah menjadi DHT dan dipergunakan untuk pemeliharaan jaringan penis. Ekspresi relatif mRNA AR pada jaringan yang normal, juga ditemukan lebih banyak pada penis dibandingkan kelenjar prostat yang banyak terdapat ER. Oleh karena itu jaringan penis memiliki sensitifitas terhadap hormon testosteron lebih tinggi dibandingkan dengan kelenjar prostat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adesanya, O., Oluyemi, K., Dare, N., Shittu, L., Oyesola, O. Okanlawon, A. 2007. *Sex Steroid Induced Changes On The Morphology Of Prostate Of Sparague-Dawley Rats. Scientific Research And Essay*, 2(8): 309-314.
2. Akmal, M. 2017. *Androgen Dihydrotestosterone Dan Perannya Pada Sistem Reproduksi Pria*. Laboratorium Histologi FKH Universitas Syiah Kuala. *Veterina Medika*, Vol 10 No 1: 119-127.
3. Arini, L.A. 2016. *Pemberian Testosterone Replacement Therapy Meningkatkan Ekspresi mRNA Reseptor Androgen pada Kelenjar Prostat Tikus Wistar (Rattus norvegicus) Jantan yang Dikastrasi. Intisari Sains Medis*, 7(1): 83-88.
4. Banerjee, P., Banerjee, S., Brown, T. 2001. *Increased Androgen Receptor Expression Correlates With Development Of Age Dependent, Lobe-Specific Spontaneous Hyperplasia Of Rat Prostate. Endocrinology*, 142: 4075-4066.

5. Borst, S., Mulligan, T. 2007. Testosterone Replacement Therapy For Older Men. *Clinical Interventions In Aging. PMC. NCBI*, 4(2): 328-322.
6. Christoforou, P. Christopoulos, P.F. Koutsilieris, M. 2014. The Role Of Estrogen Receptor β In Prostate Cancer. *Molecular Medicine J*, 20(10): 427-434.
7. Cunningham, R., Hijazi, A., Glenn. 2004. Androgen Replacement Therapy Indicated For The Aging Male. Departments Of Medicine And Molecular And Cellular Biology, Baylor College Of Medicine And VA Medical Center, Houston. *Annual Review*, 56:137-117.
8. Ellem, S., Schmitt, J., Pedersen, J., Frydenberg, M., Risbridger, P. 2004. Local Aromatase Expression In Human Prostate Is Altered In Malignancy. *Pubmed. NCBI. J Clin Endocrinol Metab*, 89(5): 2434-2441.
9. Ellem, S., Risbridger, G. 2006. Aromatase And Prostate Cancer. *Minerva Endocrinol*, 31(1): 1-12.
10. Fournier, P., Boissier, S., Filleur, S., Guglielmi, J., Cabon, F., Colombel, M., Clezardin, P. 2002. Bisphosphonates Inhibit Angiogenesis In Vitro And Testosterone-Stimulated Vascular Regrowth In The Ventral Prostate In Castrated Rats. *Cancer Research*, 62: 6538-6544.
11. Gao, N., Ishii, K., Mirosevich, J., Kuwajima, S., Stacey, R., Richard, L., Jiang, M., Scott, B., Richard, M., Stoffel, M. 2005. Article Forkhead Box A1 Regulates Prostate Ductal Morphogenesis And Promotes Epithelial Cell Maturation. *Company Of Biologists.*, 28:127-125.
12. George, G., Kuiper, Enmark, E., Pelto, M., Nilsson, S., Gustaffon, J. 1996. Cloning Of A Novel Estrogen Receptor Expressed In Rat Prostate And Ovary. *Proc Natl Acad Sci USA. Biochemistry*, 93: 5925-5930.
13. Jesmin, S., Chishimba, N., Mowa., Matsuda, N., Salah-Eldin, A., Togashi, H., Sakuma, I., Hattori, Y., Kitabatake. 2002. Evidence For a Potential Role Of Estrogen In The Penis: Detection Of Estrogen Receptor And Messenger Ribonucleic Acid And Protein. *Endocrinology*, 143(12): 4764-4774.
14. Justulin, J., Rodrigo, L, Ureshino, P., Michelle, Z., Felisbino, S. 2006. Differential Proliferative Response Of The Ventral Prostate And Seminal Vesicle To Testosterone Replacement. *International Federation For Cell Elseiver Ltd. Biology*, 30: 364-354.
15. Koryakina, Y., Ta, H., Gioeli, D. 2014. Androgen Receptor Phosphorylation: Biological Context And Functional Consequences. *Endocrine-Related Cancer*. 21: 131-145.
16. Laurence, S., Baskin, R., Michael, S., Simon, S., Joshua, W., Gerald, R., Cunha. 1997. The Effect Of Testosterone On Androgen Receptors And Human Penile Growth. *The Journal Of Urology*, 158(3): 1113-1118.
17. Leav, I., Lau, M., Adams, Y., Mcneal, E., Taplin, E., Wang, J., Singh, H., Ho, M.,. 2001. Comparative Studies Of The Estrogen Receptors Beta And Alpha And The Androgen Receptor In Normal Human Prostate Glands, Dysplasia, And In Primary And Metastatic Carcinoma. *Am J Pathol*, 159: 79-92.
18. Li, Y., Izumi, K., Miyamoto, H. 2012. The Role Of The Androgen Receptor In The Development And Progression Of Bladder Cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 42(7): 569-577.
19. Mark, L., Mazer, N., Mostaghel, E., Hess, D., Dorey, F. 2006. Effect Of Testosterone Replacement Therapy On Prostate Tissue In Men Wiht Late-Onset Hypogonadism: a Randomized Controlled Trial. *Jama*, 296(19): 2351-2361.
20. Matsumoto, T., Sakari, M., Okada, M., Yokoyama, A., Takahashi, S., Kouzmenko, A., Kato, S. 2013. The Androgen Receptor In Health And Disease. *Annual Review Of Physiology*, 75: 201-224.
21. Mcpherson, J., Ellem, J., Simpson, R., Patchev, V., Fritzeimer, H., Risbridger, P. 2007. Essential Role For Estrogen Receptor Beta In Stromal-Epithelial Regulation Of Prostatic Hyperplasia. *Endocrinology*, 148: 566-574.
22. Nestor, F., Cadavid, G., Swerdloff, R., Lemmi, C., Rajfer, J. 1991. Expression Of The Androgen Receptor Gene In Rat Penile Tissue And Cells During Sexual Maturation. *The Journal Of Urology. Endocrinology*, 129(3): 1671-1678.
23. Nieschlag, E., Swerdloff, R., Behre, H.M. 2005. Investigation, Treatment, And Monitoring Of Late-Onset Hypogonadism In Males: ISA, ISSAM, And EAU Recommendations. *Int Journal Of Andrology*, 28:125-127.
24. Prakash, C., Supakar, Chung, S., Song, M., Jung, M., Slomczynska, J., Kim, R., Vellanoweth, B., Adrun, K. 2003. A Novel Regulatory Element Associated With Age Dependent Expression Of The Rat Androgen Receptor Gen. *The Journal Of Biological Chemistry*, 268(35): 2610-2640.

25. Rahayu, N.P. 2016. Terapi Sulih Testosteron Meningkatkan Ekspresi Messenger Ribonucleic Acid (mRNA) Reseptor Androgen Pada Penis Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Dewasa Yang Dikastrasi. *Directory Of Open Access Journal. Intisari Sains Medis*, 7(1): 76-80.
26. Risbridger, G., Ellem, S., Mcpherson, S., 2007. Review Article Estrogen Action In Prostate Gland: a Critical Mix Of Endocrine And Paracrine Signaling. *Journal Of Molecular Endocrinology*, 39:183-188.
27. Risbridger, G., Ellem, S. 2010. Aromatase And Regulating The Estrogen: Androgen Ratio In The Prostate Gland. *Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology*, 118: 246-251.
28. Saalu, L., Osinubi, A. 2013. Andropause (Male Menopause): Valid Concepts, Fables And Controversies. *Journal Of Basic Medical Sciences*, 1(1): 33-37.
29. Sansal, I., Sellers, R. 2004. The Biology And Clinical Relevance Of The PTEN Tumor Suppressor Pathway. *J Clin Oncol*, 22: 2954-2963.
30. Sakka, Al., Yassin, A. 2010. Amelioration Of Penile Fibrosis: Myth Or Reality. *Journal Of Andrology*, 31: 324-334.
31. Schultheiss, D., Badalyan, R., Pilatz, A., Gabouev, A., Schlote, N., Wefer, J. Wasielewski, R. Mertsching, H., Shon, M., Stief, C., Jonas, U. 2003. Androgen And Estrogen Receptors In The Human Corpus Cavernosum Penis: Immunohistochemical And Cell Culture Results. *World Journal Of Urology*, 21(5): 320-324.
32. Shidaifat, F. 2009. Age-Dependent Expression Of 5 α reductase And Androgen Receptors mRNA By The Canine Prostate. Department Of Basic Veterinary Medical Sciences, Faculty Of Veterinary Medicine. *Jordan. Physiol. Res*, 58: 1558-158.
33. Slusarz, A., Jackson, G., Day, J., Shenouda, N., Bogener, J., Browning, J., Fritsche, K., Macdonald, R., Williford, C., Lubahn, D. 2012. Aggressive Prostate Cancer Is Prevented In ER α Alpha Mice And Stimulated In ER β ko TRAMP Mice. *Endocrinology J*, 153:4160-4170.
34. Soetojo, D. 2004. *Pengaruh Pemberian Kombinasi 5 Redukatse Inhibitor Dan Estrogen Pada Proliferasi Jaringan Prostat*. Disertasi Thesis Universitas Airlangga.
35. Tan, M., Li, J., Xu, H., Melcher, K., Yong, E. 2015. Androgen Receptor: Structure, Role In Prostate Cancer And Drug Discovery. *Acta Pharmacologica Sinica*, 36: 3-23.
36. Thomas, L., Douglas, R., Lazier, C., Too, C., Rittmaster, R., Tindall, D. 2008. Type 1 And Type 2 5 α -Reductase Expression In The Development And Progression Of Prostate Cancer. *Eur Urol*, 53: 244-52.
37. Toress-Estay, V., Carreno, V., Sanfrancisco, F., Sotomayor, P., Godoy, A., Smith, G. 2015. Androgen Receptor In Human Endothelial Cells. *Journal Of Endocrinology*, 224: 131-137.
38. Weihua, Z., Lathe, R., Warner, M., Gustafsson, J. 2002. An Endocrine Pathway In The Prostate, ER β , AR, 5 α -Androstane-3 β , 17 β -Diol, And CYP7B1, Regulates Prostate Growth. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99:13589-13594.
39. Vermeulen, A., Kaufman, M., Goemaere, S., Van, P. 2002. *Estradiol In Elderly Men. Aging Male*, 5: 98-102.
40. William, D. 2001. 5 Alpha Reductase Activity In The Prostate. *Urology*, 58(06): 24-27.
41. Wolf, D., Herzingert, T., Hermeking, H. 2003. Transcriptional And Posttranscriptional Regulation Of Human Androgen Receptor Expression. *Molecular Endocrinology*, 7: 924-936.
42. Xinchang, Z. 2010. Roles Of Androgen Receptor In Male And Female Reproduction Lesson From Global And Cell Specific Androgen Receptor Knock Out (ARKO) Mice. *Journal Of Andrology*, 31:3.
43. Yan, MM., Wa, K., Qiang, D., Qi, S., Yang, G. 2014. Testosterone Regulates Keratin 33B Expression In Rat Penis Growth Through Androgen Receptor Signaling. *Asian J Androl*, 16(6): 23-817.
44. Yeh, C., Da, Jun., Song, W., Fazili, A., Yeh, S. 2014. Review Article Estrogen Receptors In Prostate Development And Cancer. Department Of Urology. *Am J Clin Exp Urology*, 2(2):161-168.