

# Laporan kasus berbasis bukti

## Dampak Jangka Panjang Terapi Hormonal Dibandingkan Pembedahan pada Undesensus Testis

Windhi Kresnawati, Aman Bhakti Pulungan, Bambang Tridjaja  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia /Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

**Latar belakang.** Pemberian terapi hormonal pada undesensus testis (UDT) masih direkomendasikan di Indonesia sedangkan *Consensus Report of Nordic Countries* menyatakan bahwa terapi lini pertama untuk undesensus testis adalah operasi dan terapi hormonal tidak direkomendasikan lagi.

**Tujuan.** Mengevaluasi dampak samping terapi hormonal dan pembedahan pada undesensus testis berdasarkan bukti ilmiah.

**Metode.** Penelusuran pustaka *database* elektronik : Pubmed, Cochrane, Medline, Pediatrics.

**Hasil.** Terdapat 11 penelitian mengenai dampak terapi pada UDT. Lima penelitian prospektif melakukan pemantauan sampai usia pasien 3 tahun sedangkan 6 penelitian lainnya merupakan studi potong lintang pada pria dewasa dengan riwayat undesensus testis. Volume testis dan kualitas sperma lebih rendah pada pasien yang memiliki riwayat terapi hormonal dibandingkan dengan pasien yang menjalani pembedahan saja. Risiko infertilitas meningkat (OR 4,7) pada pasien yang menjalani terapi hormonal. Risiko keganasan meningkat jika pembedahan dilakukan lebih dari usia 10 tahun.

**Kesimpulan.** Terapi hormonal pada UDT dapat meningkatkan risiko infertilitas di kemudian hari oleh karena itu terapi hormonal sebaiknya tidak dianjurkan. Pasien dengan UDT berisiko menderita keganasan testis di usia dewasa dan orkiopleksi dini (sebelum usia 12 bulan) terbukti menurunkan risiko tersebut. **Sari Pediatri** 2015;17(3):229-33.

**Kata kunci:** undesensus testis, pembedahan, terapi hormonal

## Evidence-based case report

### Long-term Impact Hormonal Therapy Compared to Surgery in Undescended Testes

Windhi Kresnawati, Aman Bhakti Pulungan, Bambang Tridjaja

**Background.** Indonesian Society of Pediatrics still recommended hormonal therapy for patients with undescended testicle while Consensus Report of Nordic Countries did not recommend hormonal therapy anymore.

**Objective.** To evaluate long term effect of hormonal therapy versus surgical therapy in patient with undescended testicle based on scientific evidence.

**Method.** Literature search using electronic data base: Pubmed, Cochrane, Medline, and Pediatrics.

**Result.** There are 11 studies regarding therapy on UDT. Five studies evaluated the effect until 3 years old and 6 studies evaluated long term effect on adult with UDT history. Patients with history of hormonal therapy had small testicle volume and poor sperm quality compared to surgical therapy alone. Risk of infertility is higher in patient with hormonal therapy (OR 4,7). The risk of malignancy is increased in patients with delay surgery.

**Conclusion.** Hormonal therapy in UDT patients may lead to infertility. It is recommended that surgery is first-line treatment in UDT. It should be performed at the age of 6-12 months. **Sari Pediatri** 2015;17(3):229-33.

**Keywords:** undescended testicle, surgical, hormonal therapy

---

**Alamat korespondensi:** DR. Dr. Aman Bhakti Pulungan, SpA(K). Divisi Endokrinologi. Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM. Jl. Diponegoro no 71, Jakarta Pusat 10430. E-mail : [amanpulung@idai.or.id](mailto:amanpulung@idai.or.id), [amanpulungan@gmail.com](mailto:amanpulungan@gmail.com)

Undescensus testis (UDT) merupakan keadaan yang ditandai salah satu atau kedua testis tidak berada pada kantong skrotum dan tidak dapat direposisi secara manual.<sup>1</sup> Angka kejadian UDT di Indonesia 2,2% pada bayi cukup bulan dan 37% pada bayi prematur.<sup>2</sup> Pada tahun pertama kehidupan, sekitar 70% kasus dapat terjadi reposisi secara spontan dan 1% kasus menetap. Tujuan terapi UDT adalah untuk menempatkan testis pada kantung skrotum juga mencegah efek lanjut yang disebabkan oleh testis yang terperangkapnya testis dalam rongga abdomen. Dampak tersebut berupa keganasaan testis, infertilitas, dan torsio.<sup>3,4</sup>

Tata laksana UDT tergantung pada lokasi testis dan usia pasien saat didiagnosis. Pasien yang berusia kurang dari satu tahun dengan posisi testis rendah yang sudah hampir masuk kantong skrotum biasanya tidak dilakukan terapi apapun. Apabila posisi testis masih tinggi (di regio inguinal atau abdomen) maka terapi operasi menjadi pilihan.<sup>5</sup> Terapi hormonal telah dilakukan di Eropa sejak tahun 1930. Hormon yang digunakan berupa androgen (testosterone), *human chorionic gonadotropin* (HCG), *gonadotropin releasing hormone* (GnRH), dan *human menopausal gonadotropin*. Dasar ilmiah terapi hormonal adalah terdapat keterlibatan hormonal dalam pembentukan testis, penurunan testis, dan pembentukan jaringan ikat penyokong testis.<sup>6</sup> Hormon yang paling banyak digunakan adalah HCG (keberhasilan 0-55%) dan GnRh (keberhasilan 9%-78%).<sup>7</sup> Keberhasilan terapi HCG di RSCM yang dilaporkan pada tahun 2003 adalah 75% pada UDT yang teraba dan 50% pada yang tidak teraba.<sup>8</sup> Sampai saat ini, di Indonesia masih merekomendasikan pemberian terapi hormonal pada bayi usia kurang dari 1 tahun.<sup>9</sup> Hal tersebut senada dengan rekomendasi dari *American Academy of Pediatrics* (AAP) yang menyebutkan hormonal terapi masih memiliki dampak terhadap penurunan testis tergantung pada usia pasien saat dilakukan terapi.<sup>1</sup> Sampai tahun 2013, sebanyak 58,3% Endokrinolog di Turki masih memilih terapi hormonal untuk tata laksana UDT dan 90% diantaranya menggunakan HCG.<sup>10</sup>

Di sisi lain, *Consensus Report of Nordic Countries* menyatakan bahwa terapi lini pertama untuk UDT adalah operasi dan harus dilakukan pada usia 6-12 bulan. Sedangkan pemberian HCG tidak direkomendasikan lagi. Terapi hormonal dianggap

menginduksi apoptosis sel germinal sehingga memengaruhi fertilitas di kemudian hari. Sebuah studi menyebutkan terjadinya peningkatan apoptosis pada pasien yang mendapatkan terapi HCG dibandingkan yang tidak mendapatkan terapi HCG saat diperiksa 20 tahun kemudian.<sup>11-12</sup>

Berdasarkan kontroversi yang dijabarkan tersebut, perlu dilakukan ulasan mengenai keamanan terapi hormonal pada UDT. Pertanyaan yang timbul adalah bagaimana dampak jangka panjang antara terapi hormonal dibandingkan dengan terapi pembedahan pada UDT.

## Ilustrasi kasus

Seorang anak lelaki berusia dua tahun datang dengan berobat ke Poliklinik Endokrinologi Anak RSCM, Jakarta. Ibu pasien mengeluh anaknya tidak teraba testis di kantong kemaluan sejak lahir. Pasien dianjurkan dokter spesialis anak untuk dilakukan terapi hormonal saat usia 6 bulan namun pasien tidak datang kembali untuk kontrol. Pasien lahir secara normal, langsung menangis dengan berat lahir 3000 gram dan panjang lahir 50 cm. Pasien tidak pernah sakit berat sebelumnya. Perkembangan sesuai usia. Pada pemeriksaan fisis didapatkan anak sadar dan aktif, tanda vital stabil. Wajah tidak tampak dismorfik. Konjungtiva tidak pucat dan sklera tidak ikterik. Pemeriksaan fisis jantung dan paru dalam batas normal. Abdomen datar, lemas, bising usus positif normal, dan tidak didapatkan organomegali. Status pubertas pasien adalah A1P1G1. Pada pemeriksaan genitalia eksterna didapatkan panjang penis 3,8 cm, tidak hipospadia, terdapat rugae dan hiperpigmentasi. Testis kanan teraba di preskrotal dengan volume 2 mL dan testis kiri teraba di regio inguinal dengan volume 2 mL. Pasien didiagnosis sebagai UDT bilateral dan direncanakan untuk dilakukan orkiopleksi.

Pada pasien dilakukan pemeriksaan darah perifer lengkap, fungsi hati, fungsi ginjal, dan hemostasis sebagai syarat toleransi operasi. Semua hasil laboratorium dalam batas normal. Orangtua menanyakan apakah dampak jangka panjang dan keuntungan dilakukan terapi hormonal ataupun operasi. Apakah terapi hormonal pasti berhasil sehingga tidak akan dilakukan pembedahan, dan apakah ada efek samping di masa mendatang apabila dilakukan terapi hormon.

## Metode penelusuran

Kata kunci: “cryptorchidism” OR “undescended testicle” OR “undescensus testes” AND “hormonal therapy” AND “orchioepexy” OR “surgical” AND “fertility”/“malignancy”

Sumber literatur adalah *Medline fulltext, Cochrane data base, Pubmed* dan *Pediatrics*. Didapatkan sembilan literatur tentang fertilitas pada pasien UDT dan dua buah literatur mengenai keganasan.

## Hasil penelusuran literatur

Sebagian penelitian (5 penelitian) melakukan evaluasi sampai 3 tahun saja sedangkan penelitian lain melakukan evaluasi sampai tahap dewasa.

### I. Studi kasus-kontrol (*level of evidence III.2*)

1. Penelitian yang dilakukan Dunkel dkk<sup>12</sup> pada tahun 1997 di Finlandia melibatkan 25 pria berusia 16-30 tahun dengan riwayat UDT. Sepuluh pasien menjalani orkiopleksi tanpa didahului terapi hormonal HCG sedangkan 15 sisanya menjalankan orkiopleksi setelah terapi hormonal tidak berhasil. Pasien dilakukan biopsi testis, pengukuran serum LH dan FSH, serta analisis sperma. Terdapat perbedaan yang signifikan terhadap volume testis kelompok yang tidak mendapatkan terapi hormonal ( $20,6 \pm 2,3$ ) mL dengan kelompok yang mendapatkan terapi hormonal ( $10,8 \pm 1,4$ ) mL dengan nilai  $p < 0,0009$ . Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa pemberian HCG dapat meningkatkan apoptosis sel.
2. Sebuah penelitian di Italia pada tahun 2013 melibatkan 78 laki-laki usia 18-26 tahun dengan riwayat UDT. Penelitian ini mendapatkan bahwa kualitas dan kuantitas sperma pada pasien yang melakukan orkiopleksi pada umur kurang dari 2 tahun lebih baik dibandingkan dengan pasien yang melakukan orkiopleksi pada umur lebih dari 2 tahun. Berdasarkan penelitian ini direkomendasikan usia operasi optimal pada umur kurang dari 2 tahun.<sup>13</sup>
3. Penelitian yang dilakukan oleh Cortes dkk<sup>15</sup> pada tahun 2001 melibatkan 1335 pasien

dengan UDT. Evaluasi sel germinal melalui biopsi testis dilakukan pada 698 pasien yang telah dilakukan orkiopleksi, dengan hasil 21% pasien tidak terdapat sel germinal (30% adalah UDT bilateral dan 18% UDT unilateral), dengan risiko tertinggi adalah operasi yang dilakukan pada usia 8-11 tahun. Analisis sperma dilakukan pada 140 pasien yang berusia 18-32 tahun untuk menilai fertilitas, dengan hasil infertilitas terjadi pada 56% dari pasien dengan UDT bilateral dan 8% UDT unilateral. Frekuensi keganasan pada UDT adalah 5% (lebih tinggi pada UDT bilateral dan intra abdominal). Dari penelitian ini direkomendasikan usia optimal untuk operasi adalah 15-18 bulan.

4. Pada tahun 2004, sebuah penelitian di *Children's hospital of Pittsburgh* melibatkan 1405 pria dewasa terdiri dari 697 pria dengan riwayat UDT dan sisanya sebagai kelompok kontrol. Data didapatkan dari rekam medis tahun 1955-1974. Subyek diwawancarai berkaitan dengan angka paternitas. Angka paternitas dikatakan positif jika terbukti memiliki minimal 1 orang anak pada pria dewasa yang memiliki pasangan usia subur selama sekurang-kurangnya 12 bulan. Meskipun data paternitas didapatkan berdasarkan laporan pasien semata-mata namun keakuratan data didukung dengan adanya kelompok kontrol. Kedua kelompok dianggap memiliki risiko yang sama untuk berbohong. Untuk verifikasi data, peneliti menanyakan kepada ibu dari anak yang diakui sebagai anak pasien. Hasil dari penelitian ini adalah tidak ada perbedaan antara angka paternitas pada pasien dengan riwayat UDT unilateral dengan kelompok kontrol. Faktor risiko terhadap infertilitas yaitu pada UDT bilateral RR 5,3 sedangkan pada riwayat terapi HCG sebelumnya RR 4,7.<sup>16</sup>

### II. Sistematik Review pada Studi Kohort (*level of evidence II*)

Sebuah literatur *review* yang dilakukan terhadap 10 penelitian di berbagai negara (Amerika, Swedia, Denmark, Inggris, dan Jepang) mendapatkan hasil yang konsisten terhadap peningkatan risiko keganasan pada pasien dengan UDT (RR 2,75-8). Orkiopleksi yang dilakukan pada usia lebih dari 10 tahun memiliki risiko keganasan sampai 6 kali lipat. Keganasan tersering adalah jenis seminoma.<sup>20</sup>

## Pembahasan

Pilihan tata laksana suatu penyakit berdasarkan pertimbangan keuntungan dan kerugiannya. Selain itu terapi yang ideal seharusnya mempertimbangkan efektivitas, keamanan, efisiensi harga dan kemudahan pelaksanaan terapi. Terapi hormonal telah dilakukan sejak tahun 1930 dan HCG sebagai regimen yang paling unggul dibandingkan dengan jenis hormon lainnya. Terapi hormonal dapat diberikan pada kasus UDT apabila letak testis pada scrotal tinggi, prescrotal dan inguinal. Berbagai penelitian membuktikan tidak bermanfaat pada UDT letak inguinal tinggi dan abdominal. Efektivitas terapi HCG semakin tinggi pada UDT letak rendah.<sup>23</sup>

Pertanyaan yang timbul bukan saja mengenai efektivitas terapi melainkan juga keamanan dan efek jangka panjang. Efektivitas terapi hormonal dan efek jangka pendek telah diulas oleh Penson dkk, pada tahun 2013. Literatur *review* yang dilakukan melibatkan 3448 penelitian dan 40 penelitian yang sesuai dengan pertanyaan klinis. Penson menyimpulkan bahwa terapi hormonal cukup efektif (mencapai 62% keberhasilan pada UDT tertentu) dan tidak didapatkan efek samping yang berarti sehingga terapi hormonal masih dianjurkan. Efek samping jangka pendek yang dilaporkan adalah virilisasi sementara yang menghilang 6-12 bulan pasca terapi. Meskipun ulasan yang dilakukan Penson dkk berdasarkan bukti-bukti ilmiah namun tidak satupun penelitian berkaitan dengan dampak jangka panjang. Penelitian yang ideal adalah dengan *randomized control trial* dan dilakukan studi kohort untuk melihat efek jangka panjang apakah terjadi infertilitas atau tidak. Luaran yang diharapkan adalah paternitas. Namun studi yang ideal seperti itu sulit dan memerlukan waktu yang panjang serta sampel yang besar.

Penelitian yang dianggap dapat menjawab pertanyaan penelitian adalah studi kohort retrospektif yang dilakukan Dunkel, Feyles, Lee, Wood dan Cortes. Penelitian Zicovic dianggap tidak dapat menjawab pertanyaan penelitian karena tidak mengevaluasi efek jangka panjang. Penelitian yang dilakukan untuk menilai fertilitas pada umumnya menggunakan *surrogate end point* yaitu jumlah apoptosis sel, jumlah sel germinal, jumlah spermatogonia dalam tubulus dan kualitas sperma. Hanya penelitian yang dilakukan Lee yang langsung menggunakan paternitas sebagai luaran. Penelitian tersebut memiliki hasil yang sama yaitu

risiko infertilitas dan keganasan pada pasien dengan UDT dipengaruhi oleh usia saat dilakukan orkiopleksi dan riwayat terapi hormonal pada pasien.

Infertilitas dan keganasan merupakan faktor yang sangat penting dalam terapi UDT. Terapi HCG terbukti meningkatkan risiko infertilitas. Pasien yang mendapatkan terapi HCG memiliki risiko 4,7 kali lebih besar dari pada pasien UDT yang tidak mendapat terapi HCG. Orkiopleksi dini dapat mencegah munculnya keganasan. Berdasarkan ulasan dan telaah jurnal yang telah dilakukan, tata laksana terbaik pada pasien adalah pembedahan di usia dini (kurang dari 2 tahun).

## Kesimpulan dan saran

Terapi hormonal pada UDT dapat meningkatkan risiko infertilitas di kemudian hari oleh karena itu terapi hormonal sebaiknya tidak dianjurkan. Pasien dengan UDT berisiko menderita keganasan testis di usia dewasa dan orkiopleksi dini (sebelum usia 12 bulan) terbukti menurunkan risiko tersebut. Penanganan UDT perlu telaah lebih detail dan pengamatan jangka panjang dari terapi hormonal maupun pembedahan.

## Daftar pustaka

1. Penson D, Krishnaswarni S, Jules A, McPheeters ML. Effectiveness of hormonal and surgical therapies for cryptorchidism: a systematic review. *Pediatrics* 2013;131:1897-907.
2. Batubara JRL, Setyanto DB, Firmansyah A. Natural history of cryptorchidism of live births up to 9 months of age in Cipto Mangunkusumo Hospital. *J ASEAN Federation Endocrine Soc* 1999;17:20-8.
3. Barthold JS, González R. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicularascent and orchiopexy. *J Urol* 2003;170:2396-401.
4. Miller DC, Saigal CS, Litwin MS. The demographic burden of urologic diseases in America. *Urol Clin North Am* 2009;36:11-27.
5. Campbell MF, Wein AJ, Kavoussi LR. Dalam: Campbell-Walsh, penyunting. *Urology*. Edisi ke-9. Philadelphia: Saunders;2007. h.1223-65
6. Bertelloni S, Banroncelli GI, Ghirri P, Spinelli C, Saggese G. Hormonal treatment for unilateral inguinal testis: comparison of four different treatment. *Horm Res*

- 2001;55:236-9.
7. Henna MR, Del Nero RG, Sampaio CZ, Atallah AN, Schettini ST, Castro AA, dkk. Hormonal cryptorchidism therapy. *Pediatr Surg Int* 2004;20:357-9.
  8. Suryawan WB, Batubara JRL, Tridjaja B, Pulungan AB. Gambaran klinis kriptokidismus di poliklinik endokrinologi anak RS Cipto Mangunkusumo Jakarta 1998-2002. *Sari Pediatri* 2003;5:111-6.
  9. Buku ajar endokrinologi anak. Testis dan gangguannya. Dalam: Batubara JRL, Tridjaja B, Pulungan AB, penyunting. Jakarta: Badan penerbit IDAI;2010. h.73-82.
  10. Abaci A, Catli G, Anik A, Bober E. Epidemiology, classification and management of undescended testes: does medication have value in its treatment. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:65-72.
  11. Ritzen EM. Undescended testes: a consensus of management. *Eur J Endocrinol* 2008;159:87-90.
  12. Dunkel L, Taskinen S, Hovatta O, Tilly JL, Wikstrom S. Germ cell apoptosis after treatment with human chorionic gonadotropin. *Horm Res* 1988;30:198-205.
  13. Feyles F, Peiretti V, Mussa A, Manenti M, Canavese F, Cortese MG, Lala R. Improved sperm count and motility in young men surgically treated for cryptorchidism in the first year of life. *Eur J Pediatr Surg* 2013;34:176-83.
  14. Hjertkvist M, Lackgren G, Ploen L, Bergh A. Does HCG treatment induce inflammation-like changes in undescended testes in boys? *J Pediatr Surg* 1993;28:254-8.
  15. Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J. Cryptorchidism: aspects of fertility and neoplasms. *Horm Res* 2001;55:21-7.
  16. Lee PA. Fertility after cryptorchidism: epidemiology and other outcome studies. *Urology* 2005;66:427-31.
  17. Cortes D, Thorup J, Visfeldt J. Hormonal treatment may harm the germ cells in 1-3 year old boys with cryptorchidism. *J Urol* 2000;163:1290-2.
  18. Kaleva M, Arsalo A, Louhimo I, Rapola J, Perheentupa J, Henriksen K, Toppari J. Treatment with human chorionic gonadotrophin for cryptorchidism: clinical and histological effects. *Int J Androl* 1996;19:293-8.
  19. Demirbilek S, Atayur HF, Celik N, Aydin G. Does treatment with human chorionic gonadotropin induce reversible changes in undescended testes in boys? *Pediatr Surg Int* 1997;12:591-4.
  20. Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction. *J Urol* 2009;181:452-61.
  21. Zivkovic D, Bica DG, Hadziselimovic F. Effects of hormonal treatment on the contralateral descended testis in unilateral. *J Pediatr Urol* 2006;5:468-72.
  22. Thorson AV, Christiansen P, Ritzen M. Efficacy and safety of hormonal treatment of cryptorchidism: current state of the art. *Acta Paediatr* 2007;96:628-30.
  23. Giannopoulos MF, Ioannis G, Vlachakis IG, Charissis GC. Thirteen years experience with combined hormonal therapy of cryptorchidism. *Horm Res* 2001;55:33-7.