

Evaluasi pengaruh metformin terhadap kadar testosteron pada pasien pria dengan diabetes melitus tipe 2 (DMT2): *pre-posttest design*

Maiyeni Sabrina^{1*}, Sally Khoirunisa²

¹ Program Studi DIII Farmasi, Politeknik Kesehatan Kesuma Bangsa, Bandar Lampung, Indonesia.

² Fakultas Farmasi, Universitas 17 Agustus 1945, Jakarta, Indonesia.

DOI: <https://doi.org/10.29303/sjp.v7i1.676>

Article Info

Received : 2026-04-20

Revised : 2026-04-29

Accepted : 2026-05-02

Abstrak: Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) pada pria kerap disertai penurunan kadar testosteron. Metformin merupakan terapi lini pertama yang efektif mengendalikan glukosa darah, tetapi pengaruhnya terhadap hormon testosteron masih menjadi perdebatan. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh dosis metformin, usia, perubahan indeks massa tubuh (IMT), serta kadar gula darah sewaktu (GDS) terhadap perubahan kadar testosteron pada pasien pria dengan DMT2. Metode yang digunakan adalah desain pre-post dengan pendekatan kuantitatif analitik pada 79 pasien pria yang menjalani terapi metformin. Data meliputi dosis obat, usia, IMT, GDS, dan kadar testosteron total sebelum serta sesudah terapi. Analisis statistik dilakukan menggunakan uji korelasi Pearson, Spearman, Mann-Whitney, dan regresi linear berganda. Hasil menunjukkan adanya perbedaan bermakna kadar testosteron antara kelompok dosis metformin <1500 mg/hari dan ≥1500 mg/hari ($p=0,016$). Perubahan GDS memiliki hubungan sangat kuat dengan perubahan testosteron ($r=0,773$; $p<0,001$), sedangkan perubahan IMT menunjukkan hubungan sedang ($\rho=0,458$; $p<0,001$). Analisis regresi mengidentifikasi perubahan GDS sebagai faktor paling dominan, diikuti oleh IMT. Penelitian ini juga menjadi pionir di Indonesia, sehingga memiliki nilai kebaruan. Disimpulkan bahwa penurunan GDS berasosiasi dengan penurunan testosteron, hal ini berkaitan dengan pengaruh metformin terhadap proses steroidogenesis.

Keywords: DMT2; Metformin; Testosteron; IMT; GDS.

Citation: Sabrina, M., Khoirunisa, S. (2026). Evaluasi pengaruh metformin terhadap kadar testosteron pada pasien pria dengan diabetes melitus tipe 2 (DMT2): *pre-posttest design*. *Sasambo Journal of Pharmacy*, 7(1), 25-32. doi: <https://doi.org/10.29303/sjp.v7i1.676>

Pendahuluan

Diabetes Mellitus termasuk kelompok gangguan metabolik dengan karakteristik hiperglikemi yang terjadi karena kelainan insulin yang disebabkan gangguan kerja dan atau sekresi insulin. Prevalensi diabetes mellitus (DM) secara global terus meningkat menjadi 3 kali lipat pada tahun 2030 (Hossain et al., 2024). Berdasarkan prediksi WHO (*world health organization*), jumlah kasus DM diperkirakan mencapai 21,3 juta pada 2030, sementara IDF (*international diabetes*

federation) memprediksi pada 2045 jumlahnya sekitar 16,75 juta (Federation, 2025). Di Indonesia, data RISKESDAS mencatat bahwa jumlah penderita DM telah melebihi 1 juta orang. Provinsi Lampung menempati peringkat ke-8 secara nasional, dengan total kasus sebanyak 32.148 jiwa (Rifka Alkhilyatul Ma'rifat, I Made Suraharta, 2024).

Diabetes mellitus (DM) pada saat ini menjadi salah satu ancaman kesehatan global. Berdasarkan penyebabnya, diabetes melitus (DM) diklasifikasikan menjadi empat jenis, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2,

Email: maiyenisabrina89@gmail.com (*Corresponding Author)

diabetes gestasional, dan tipe lainnya. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), sekitar 98% kasus DM merupakan DM tipe 2. Hal ini menunjukkan bahwa masyarakat memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami DM tipe 2 dibandingkan dengan DM tipe lainnya. Strategi pengelolaan diabetes melitus tipe 2 meliputi pendidikan pasien, pengaturan pola makan melalui terapi nutrisi medis (TNM), olahraga, serta intervensi farmakologis (Aulia Ramdini et al., 2021).

Metformin merupakan obat antidiabetes oral yang paling sering diresepkan pada penderita diabetes melitus tipe 2 (Putri Maria Natasya et al., 2021). Mekanisme kerjanya terutama melalui penurunan produksi glukosa di hati (*gluconeogenesis*) serta peningkatan penyerapan glukosa oleh jaringan perifer, dengan cara menghambat siklus respirasi mitokondria pada sel hati (Foretz et al., 2023). Namun, metformin juga diketahui memiliki efek samping yang cukup signifikan, salah satunya adalah kemampuannya memengaruhi kadar testosteron (Cai et al., 2021).

Testosteron merupakan hormon androgen utama yang memiliki peran penting dalam sistem reproduksi pria, termasuk dalam perkembangan karakteristik seksual sekunder, libido, serta fungsi ereksi. Kadar testosteron yang normal diperlukan untuk mempertahankan kepadatan tulang, massa otot, fungsi sistem saraf pusat, serta kesehatan kognitif (Rojas-Zambrano et al., 2025). Hipogonadisme pada pasien diabetes pria dapat memperburuk resistensi insulin, meningkatkan risiko kardiovaskular, menurunkan kualitas hidup, dan mempengaruhi fungsi seksual. Pengaruh metformin terhadap kadar testosteron masih menjadi perdebatan, dengan berbagai hasil penelitian yang menunjukkan temuan yang inkonsistensi (Hu et al., 2021).

Gangguan fungsi pada sumbu hipotalamus-hipofisis-testis berpotensi menurunkan sekresi hormon luteinizing (LH), yang pada akhirnya berdampak pada penurunan produksi testosteron di dalam tubuh. Kondisi ini menjadi perhatian khusus pada pasien pria dengan diabetes melitus tipe 2, mengingat adanya bukti bahwa penyakit metabolik ini dapat memengaruhi keseimbangan hormonal.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa metformin dapat menurunkan kadar testosteron melalui pengaruh pada jalur steroidogenesis, sementara studi lain melaporkan efek peningkatan testosteron akibat perbaikan resistensi insulin dan penurunan IMT. Bahkan, sejumlah penelitian melaporkan tidak adanya hubungan signifikan antara penggunaan metformin dan kadar testosteron pada pria dengan DMT2. Ketidakkonsistenan ini menandakan adanya faktor lain yang mungkin memengaruhi, seperti IMT dan usia, yang secara fisiologis berhubungan dengan kadar testosteron. Namun, sejauh ini belum banyak penelitian

yang menilai secara simultan peran dosis metformin, IMT, dan usia dalam memengaruhi perubahan testosteron, terutama pada populasi pria dengan DMT2 di Indonesia. Oleh karena itu, penelitian ini diharapkan dapat mengisi kekosongan tersebut.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dirancang untuk menilai secara menyeluruh pengaruh metformin terhadap kadar testosteron pada pria dengan diabetes melitus tipe 2 yang menjalani monoterapi metformin di RS Bhayangkara Bandar Lampung. Desain penelitian yang digunakan adalah *pretest-posttest* dengan pendekatan kuantitatif analitik, melibatkan total 79 responden pria yang baru memulai terapi tunggal metformin, sehingga memungkinkan peneliti mengamati perubahan kadar testosteron sebelum dan sesudah intervensi secara lebih akurat.

Metode Penelitian

Penelitian ini menerapkan desain pra-eksperimental dengan pendekatan *one group pre-posttest*, dimana suatu kelompok responden dievaluasi sebelum dan setelah pemberian metformin selama 3 bulan untuk menilai pengaruhnya terhadap kadar testosteron pada pria dengan DMT2 di RS Bhayangkara Bandar Lampung (Dr. Elvera & Yesita Astarina, 2021). Variabel independen meliputi dosis metformin, umur, perubahan IMT, GDS dengan kadar testosteron sebagai variabel dependen.

Untuk menghindari faktor perancu, maka kepatuhan meminum obat dan aktifitas fisik dikendalikan, dengan cara pemantauan secara langsung kepada pasien dan melihat jumlah obat yang diresepkan dengan sisa obat yang tersedia. Penelitian ini melibatkan populasi berjumlah 150 orang, dengan 79 responden yang dipilih menggunakan teknik *convenience sampling*, karena penelitian ini dilakukan pada alur pelayanan rutin dengan keterbatasan waktu dan sumber daya. Seluruh pasien yang berurutan hadir dalam periode Oktober 2024 sampai Februari 2025 dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi mencakup pasien berusia di atas 18 tahun, baru memulai penggunaan metformin sebagai terapi tunggal, serta memiliki tingkat kepatuhan yang baik dalam mengonsumsi obat. Adapun kriteria eksklusi meliputi pasien yang sedang menjalani terapi hormon atau yang meninggal selama masa penelitian. Studi ini telah memperoleh persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Universitas 17 Agustus 1945, dengan nomor 131/KEPK-UTA45JKT/EC/FB/11/2024, dan dilaksanakan sesuai dengan prinsip-prinsip etika penelitian yang tercantum dalam Deklarasi Helsinki.

Pengumpulan data dilakukan secara primer melalui pemeriksaan laboratorium di RS Bhayangkara

Bandar Lampung, dengan pengukuran kadar testosteron serum menggunakan alat yang berbasis metode *fluorescence immunoassay*. Data penggunaan metformin diperoleh dari rekam medis dan wawancara pasien, sementara IMT diambil dari hasil pemeriksaan laboratorium. Analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan variabel penelitian, Analisis bivariat dilakukan untuk melihat hubungan antara dosis metformin, usia, IMT, dan GDS dengan kadar testosteron dianalisis menggunakan uji normalitas (Shapiro-Wilk), korelasi pearson, mann whitney, dan spearman. Untuk menilai faktor dominan yang memengaruhi perubahan kadar testosteron, digunakan analisis multivariat dengan regresi linear berganda.

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Karakteristik Responden

Variabel	Mean \pm SD	n = 79 (%)
Umur (tahun)		
< 40		0 (0)
40 - 59	56,92 \pm 6,051	48 (60,8)
\geq 60		31 (39,2)
Dosis Metformin		
< 1500 mg/hari	Median: 1500 (IQR: 0)	9 (11,4)
\geq 1500 mg/hari		70 (88,6)
GDS Pretest		
< 300 mg/dl	284,52 \pm 42,73	44 (55,7)
\geq 300 mg/dl		35 (44,3)
GDS Posttest		
< 300 mg/dl	246,73 \pm 42,943	71 (89,9)
\geq 300 mg/dl		8 (10,1)
Perubahan GDS		
Naik	Median: 45 (IQR: 23)	67 (84,4)
Turun		12 (15,2)
Testosteron Pretest		
< 300 ng/dl		0 (0)
300-400 ng/dl	371,32 \pm 32,699	58 (73,4)
> 400 ng/dl		21 (26,6)
Testosteron Posttest		
< 300 ng/dl		18 (22,8)
300-400 ng/dl	333,23 \pm 42,189	56 (70,9)
> 400 ng/dl		5 (6,3)
Perubahan Testosteron (TT)		
Turun	Median: 46 (IQR: 23)	65 (82,3)
Naik		14 (17,7)
Indeks Massa Tubuh (IMT) Pretest		
< 25 Kg/m ²	Median: 25 (IQR: 1)	0 (0)
\geq 25 Kg/m ²		79 (100)
Indeks Massa Tubuh (IMT) Posttest		
< 25 Kg/m ²	Median: 25 (IQR: 1)	37 (46,8)
\geq 25 Kg/m ²		42 (53,2)
Perubahan IMT		
Turun	Median: 2 (IQR: 2)	66 (83,5)
Tetap		9 (11,4)
Naik		4 (5,1)

Selama 3 bulan penelitian yang dilakukan terhadap 79 pria dengan diabetes melitus tipe 2 yang menggunakan metformin tunggal di RS. Bhayangkara Ruwa Jurai Bandar Lampung, didapatkan hasil bahwa rata-rata penderita yang terkena penyakit diabetes melitus berusia 56.92 ± 6.051 , hal ini sejalan dengan penelitian (Simon and Batubara, 2020) yang menunjukkan hasil bahwa prevalensi diabetes melitus meningkat setelah usia 35 tahun. Prevalensi ini semakin meningkat dengan bertambahnya usia, usia lanjut lebih beresiko terkena diabetes melitus tipe 2 resistensi insulin dan penurunan fungsi pankreas akibat penuaan. Resistensi insulin merupakan kondisi dimana sel di dalam otot dan hati mengabaikan sinyal yang dikirim insulin untuk mengambil glukosa dari aliran darah ke dalam sel (Samuel and Shulman, 2016). Berdasarkan variabel dosis metformin, mayoritas responden mendapatkan dosis metformin (1500 mg/hari; IQR = 0), artinya semua responden menerima dosis yang sama dan data berdistribusi secara tidak normal.

Setelah pemberian intervensi dengan metformin, didapatkan hasil bahwa baik GDS (Gula Darah Sewaktu), kadar testosteron, serta indeks massa tubuh (IMT) pasien sama-sama mengalami penurunan, dimana rata-rata GDS pasien sebelum menggunakan metformin sebesar 284.52 mg/dL dengan nilai SD \pm 42.73, sedangkan nilai rata-rata GDS setelah menggunakan metformin turun menjadi 246.73 mg/dL dengan nilai SD \pm 42.943, sedangkan rata-rata TT sebelum menggunakan metformin sebesar 371.32 mg/dL dengan nilai SD \pm 32.699 dan setelah menggunakan metformin TT justru turun menjadi 333.23 mg/dL SD \pm 42.189, kedua data ini berdistribusi secara normal, Hal yang berbeda dengan variabel IMT, dimana nilai variabel ini tidak berdistribusi secara normal dengan nilai tengah (median) indeks massa tubuh (IMT) 26 kg/m² (*overweight*), dengan nilai IQR: 1 (sebaran sempit) dan setelah menggunakan metformin median turun menjadi 25 kg/m² (masih *overweight* namun mendekati normal) dengan nilai IQR: 1, artinya terjadi penurunan IMT setelah menggunakan metformin.

Tabel 2. Perbedaan Kadar GDS Setelah Intervensi Metformin

Variabel	n	Mean \pm SD	P-value
GDS pretest	79	284,52 \pm 42,73	0,000
GDS Posttest		246,73 \pm 42,94	

Tabel 2 Menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar GDS (gula darah sewaktu) setelah pemberian metformin dengan hasil (284.52 \pm 42.73 vs 246.73 \pm 42.94; p = 0.000). Dari hasil dapat disimpulkan bahwa metformin berdampak positif terhadap perbaikan kadar gula darah pasien.

Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan (Amer *et al.*, 2024), menunjukkan bahwa adanya korelasi yang positif antara metformin dengan penurunan kadar gula darah sewaktu pasien, metformin dapat menurunkan kadar gula darah pasien dengan cara mengganggu kompleks I mitokondria sehingga menghambat produksi glukosa oleh sel terutama hati (Indarto, Widiyanto and Atmojo, 2023).

Perubahan kadar gula darah sewaktu (GDS) sebelum dan sesudah menggunakan metformin adalah 37.79 (GDS *pretest* - GDS *posttest*) artinya setelah pemberian metformin kadar rata-rata GDS turun sebanyak 37.79 mg/dl. Sebuah studi meta-analisis yang dilakukan oleh (Hung *et al.*, 2022), menunjukkan bahwa metformin menunjukkan efektifitas yang lebih besar dalam menurunkan gula darah dibandingkan dengan responden yang hanya melakukan olahraga saja tanpa menggunakan metformin. berdasarkan cara kerjanya terhadap peningkatan sensitifitas insulin di otot dan jaringan perifer sehingga membuat tubuh lebih responsif terhadap insulin yang membuat glukosa lebih mudah masuk ke dalam sel otot untuk digunakan sebagai energi sehingga menurunkan kadar gula darah terutama setelah makan (*postprandial*) (Luo *et al.*, 2020) (Cicih, Aligita and Susilawati, 2022).

Tabel 3. Perbedaan Kadar Testosteron (TT) Setelah Intervensi Metformin

Variabel	n	Mean ± SD	P-value
TT <i>pretest</i>	79	371,32 ± 32,70	0,000
TT <i>Posttest</i>		333,23 ± 42,19	

Tabel 3 Menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar TT (testosteron) setelah pemberian metformin dengan hasil (371.32 ± 32.70 vs 333.23 ± 42.19; p = 0.000). Dari hasil dapat disimpulkan bahwa metformin dapat menyebabkan penurunan kadar testosteron total yang signifikan terhadap pasien. Perubahan kadar testosteron (TT) (*mean difference*) sebelum dan sesudah menggunakan metformin adalah 38.09 (TT *pretest* - TT *posttest*) artinya setelah pemberian metformin kadar rata-rata TT turun sebanyak 38.09 ng/dL. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa terapi metformin dapat menurunkan kadar testosteron pada pria dengan diabetes mellitus tipe 2 (Cai *et al.*, 2021b) (Hu *et al.*, 2021). Pada penelitian (Faure *et al.*, 2018) menemukan bahwa paparan metformin secara *in vitro* dapat berkontribusi terhadap penurunan proliferasi sel dan perubahan kemampuan sekresi sel sertoli testis. Tidak hanya itu, secara *in vivo* paparan metformin berdampak negatif pada sel germinal. Metformin dapat menurunkan berat testis dan produksi sel sperma pada ayam, yang menunjukkan bahwa mengonsumsi metformin dalam air minum selama 3 minggu sudah cukup untuk

menunda spermatogenesis. Sel sertoli bekerja mengatur sekresi dan sintesis testosteron oleh sel leydig, hal ini dapat berkontribusi terhadap penurunan testosteron oleh metformin (Zhang *et al.*, 2012).

Dari hasil penelitian melalui studi terkontrol acak (Hu *et al.*, 2021) menunjukkan bahwa pengobatan metformin selama 1 bulan dapat menurunkan testosteron secara signifikan pada pria dengan diabetes mellitus tipe 2. Studi pendahuluan menunjukkan bahwa terdapat air mani yang lebih tinggi, jumlah sperma yang lebih tinggi, dan testosteron serum yang lebih tinggi pada pria dengan diabetes tipe 1 yang hanya menggunakan insulin dibandingkan dengan pria dengan diabetes mellitus tipe 2 yang diobati dengan metformin (Zaidi *et al.*, 2017).

Tabel 4. Perbedaan Indeks Massa Tubuh (IMT) Setelah Intervensi Metformin

Kadar IMT	n	Mean Rank	P-value
Turun	66	36,74	0,000
Naik	4	15,00	
Tetap	9	-	

Tabel 4 Menunjukkan bahwa dari 79 responden, sebanyak 66 responden mengalami penurunan IMT dengan *Mean rank* (36.74), 4 responden mengalami peningkatan dengan nilai *mean rank* (15.00), dan 9 responden tetap (tidak mengalami perubahan kadar testosteron). Hasil uji menunjukkan nilai p = 0.000 (p < 0.05), berarti terdapat perbedaan signifikan antara IMT sebelum dan sesudah perlakuan.

Penelitian (Haber *et al.*, 2024) menyatakan bahwa metformin dapat menyebabkan penurunan IMT dengan rata-rata moderat (*mean difference* [MD] -0.56 kg/m², p < 0.0001). Pada penelitian yang dilakukan (Pu *et al.*, 2020) menunjukkan hasil yang sama bahwa metformin efektif menurunkan IMT terutama pada orang dengan resistensi insulin (WMD -1.12; 95% CI, -1.84 to -0.39) jika dibandingkan sebelum menggunakan metformin.

Penurunan IMT yang signifikan setelah penggunaan metformin disebabkan cara kerja dari metformin tersebut, metformin bekerja dengan cara mempengaruhi hipotalamus untuk mengeluarkan hormon kenyang, meningkatkan sensitifitas insulin sehingga mengurangi penyimpanan lemak, menghambat penyerapan glukosa usus dan mengaktifkan enzim AMPK untuk meningkatkan pembakaran lemak, serta menghambat pembentukan lemak baru.

Tabel 5. Pengaruh Umur, Perubahan IMT, dan Perubahan GDS terhadap Perubahan Kadar Testosteron (TT)

Variabel	n	Koefisien Korelasi	P-value
Umur		-0,046	0,689
Perubahan IMT	79	0,458	0,000
Perubahan GDS		0,773	0,000

Tabel 5 Menunjukkan bahwa nilai koefisien korelasi umur sebesar -0.046 (hubungan sangat lemah bahkan tidak ada dengan arah yang berlawanan antara umur dengan perubahan kadar testosteron) dengan nilai signifikansi $p = 0.689$. dapat disimpulkan bahwa tidak ada pengaruh antara umur terhadap perubahan kadar testosteron.

Perubahan kadar IMT menunjukkan nilai koefisien korelasi sebesar 0.458 (hubungan yang sedang antara variabel perubahan IMT dengan perubahan kadar testosteron dan bernilai positif atau searah) dengan nilai signifikansi $p = 0.000$, dapat disimpulkan bahwa penurunan IMT berpengaruh secara signifikan terhadap penurunan kadar testosteron pasien dan sebaliknya.

Sama halnya dengan perubahan GDS, nilai koefisien korelasi sebesar 0.773 (hubungan yang sangat kuat antara variabel perubahan GDS dengan perubahan kadar testosteron dan bernilai positif atau searah) dengan nilai signifikansi $p = 0.000$ (signifikan secara statistik). Berdasarkan hasil dapat disimpulkan bahwa penurunan GDS berpengaruh secara signifikan terhadap penurunan kadar testosteron pasien dan sebaliknya.

Meskipun dari beberapa studi menunjukkan bahwa semakin tinggi usia seseorang, maka penurunan kadar testosteron semakin tinggi dan berpengaruh secara signifikan, akan tetapi hasil ini dapat dijelaskan oleh beberapa faktor, diantaranya berdasarkan studi kohort yang dilakukan oleh (Tiraboschi *et al.*, 2025) dengan judul testosteron rendah pada pria lanjut usia yang berhubungan dengan obesitas bukan penuaan didapatkan hasil bahwa prevalensi kadar testosteron rendah tidak memiliki perbedaan yang signifikan menurut umur, akan tetapi obesitas terbukti menjadi prediktor signifikan terkait rendahnya kadar testosteron tersebut.

Umur bukanlah hal utama dalam penyebab penurunan testosteron, banyak faktor yang menjadi penyebabnya, diantara lain obesitas, IMT ataupun bisa disebabkan karena faktor stress, gangguan nutrisi, aktivitas fisik dan lain-lain. Kemudian hal ini bisa saja dipengaruhi karakteristik responden secara usia yang tidak merata, karena rata-rata usia responden yang diteliti pada usia lebih dari 50 tahun, sehingga pengaruh usia pada testosteron tidak akan tampak secara nyata.

Penurunan indeks massa tubuh (IMT) yang cepat setelah menggunakan metformin dapat menyebabkan penurunan kadar testosteron sebagai akibat efek farmakodinamik yang tidak langsung dari metformin tersebut (Glossmann and Lutz, 2019). Penurunan indeks massa tubuh (IMT) yang drastis akibat pemakaian metformin dapat mengganggu keseimbangan energi atau hormonal sementara.

Metformin bekerja dengan cara menghambat produksi glukosa di hati, menyebabkan penurunan insulin sehingga mengurangi penyimpanan lemak, meningkatkan pemecahan lemak (lipolysis), dan menurunkan pembentukan lemak baru (lipogenesis), selain itu metformin juga bekerja dengan cara menghambat penumpukkan kalori berlebih, mengaktifkan reseptor GLP-1 (*glucagon like peptide-1*) yang memperlambat pengosongan lambung dan menurunkan rasa lapar, menurunkan lemak perut (*visceral*) dengan demikian pemakaian awal metformin dapat menyebabkan penurunan indeks massa tubuh (IMT) secara cepat (Lv and Guo, 2020).

Penurunan yang cepat ini dapat menyebabkan kondisi stres metabolik, sehingga tubuh merespon secara fisiologis yang menyebabkan menurunnya GnRH (*Gonadotropin-Releasing Hormone*) (Cai *et al.*, 2021a). Hormon tersebut di produksi oleh hipotalamus di otak yang memiliki peran dalam mengatur reproduksi dengan cara merangsang kelenjar hipofisis untuk melepaskan LH (*lutheing hormone*) dan FSH (*follicle stimulating hormone*) yang pada pria dapat merangsang sel leydig di testis untuk menghasilkan testosteron.

Metformin bekerja dengan cara mengaktifkan jalur AMPK (*AMP-activated protein kinase*) yang dapat menurunkan produksi gula di hati (*gluconeogenesis*) dan mengaktifkan sensitivitas insulin. Akan tetapi, AMPK juga dapat menghambat steroidogenesis (pembentukan hormon steroid dari kolesterol) pada testis sehingga dapat menyebabkan penurunan produksi testosteron (Cai *et al.*, 2021a).

Metformin dapat menurunkan kadar gula darah dengan cara menghambat produksi glukosa di hati, menyebabkan penurunan insulin sehingga mengurangi penyimpanan lemak, meningkatkan pemecahan lemak (lipolysis), dan menurunkan pembentukan lemak baru (lipogenesis), selain itu metformin juga bekerja dengan cara menghambat penumpukkan kalori berlebih, mengaktifkan reseptor GLP-1 (*glucagon like peptide-1*) yang memperlambat pengosongan lambung dan menurunkan rasa lapar, menurunkan lemak perut (*visceral*) dengan demikian pemakaian awal metformin dapat menyebabkan penurunan indeks massa tubuh (IMT) secara cepat (Lv and Guo, 2020).

Penurunan yang cepat ini dapat menyebabkan kondisi stres metabolik, sehingga tubuh merespon

secara fisiologis yang menyebabkan menurunnya GnRH (*Gonadotropin-Releasing Hormone*) (Cai *et al.*, 2021a).

Tabel 6. Pengaruh Dosis Metformin terhadap Perubahan Kadar Testosteron (TT)

Variabel	n	Median (IQR)	P-value
< 1500 mg/hari	9	-37,00 (IQR: 51)	0,016
≥ 1500 mg/hari	70	-48,00 (IQR: 22)	

Tabel 6 Menunjukkan bahwa median perubahan kadar testosteron pada kelompok dengan dosis metformin < 1500 mg/hari adalah -37.00 (IQR: 51), sedangkan pada kelompok ≥ 1500 mg/hari sebesar -48.00 (IQR: 22). Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan nilai p = 0.016 (< 0.05), yang berarti terdapat pengaruh yang signifikan antara kedua kelompok dosis metformin terhadap perubahan kadar testosteron. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa metformin dosis ≥ 1500 mg/hari menurunkan kadar testosteron lebih besar dibandingkan dengan dosis < 1500 mg/hari.

Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa metformin selain menurunkan kadar glukosa darah melalui peningkatan sensitivitas insulin, juga dapat memengaruhi metabolisme hormon reproduksi, termasuk testosteron (Hu *et al.*, 2021).

Mekanisme yang mendasari hal ini kemungkinan terkait dengan efek langsung metformin terhadap sel Leydig, penurunan stimulasi insulin pada jalur gonadal, serta pengaruh antiandrogenik metformin yang telah dibuktikan pada model hewan dan kultur testis manusia (Tseng, 2022). Demikian pula, Cai *et al.* (2021) menemukan bahwa metformin selama tiga bulan dapat menurunkan kadar testosteron total dan *bioavailable* dibandingkan kelompok kontrol. Temuan ini memperkuat hasil penelitian bahwa metformin dosis lebih tinggi dapat berdampak lebih kuat terhadap penurunan testosteron.

Tabel 7. Faktor Dominan yang Memengaruhi Perubahan Kadar Testosteron

Variabel	n	B (Unstandardized)	B (Standardized)	P-value
Umur	79	0,015	-0,004	0,955
Dosis Metformin		9,883	-0,138	0,059
Perubahan IMT		3,930	0,238*	0,003*
Perubahan GDS		0,623	0,634**	0,000**

Tabel 7 Menunjukkan hasil bahwa dari seluruh variabel prediktor, perubahan kadar GDS merupakan faktor yang paling dominan dalam memengaruhi perubahan kadar testosteron, ditunjukkan oleh nilai Beta tertinggi ($\beta = 0.634$, $p = 0.000$) artinya setiap

penurunan 1 mg/dL kadar gula darah sewaktu (GDS) pasien, kadar testosteron turun sebesar 0.634 ng/dL.

Disusul dengan perubahan IMT yang juga berpengaruh signifikan akan tetapi memiliki pengaruh yang sedang ($\beta = 0.238$, $p = 0.003$) dimana setiap penurunan IMT sebesar 1 kg/m² kadar testosteron turun sebanyak 0.238 ng/dL. Dosis metformin menunjukkan arah pengaruh negatif ($\beta = -0.138$) dengan $p = 0.059$. Artinya walaupun secara spesifik tidak signifikan, hasil ini mendeteksi signifikan, sehingga dikatakan dosis metformin berpotensi menurunkan testosteron, tapi belum cukup kuat bukti pada penelitian ini.

Perbaikan kontrol glikemik, yang dalam hal ini ditunjukkan oleh penurunan kadar GDS, justru berkorelasi positif terhadap penurunan kadar testosteron. Hasil ini terlihat berlawanan karena secara teoritis, penurunan kadar glukosa darah seharusnya memperbaiki profil hormonal, termasuk meningkatkan kadar testosteron pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Namun, beberapa literatur menunjukkan bahwa metformin, sebagai agen antihiperqlikemik yang digunakan dalam penelitian ini, dapat menurunkan kadar testosteron melalui mekanisme aktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK) di sel Leydig, yang pada akhirnya menekan jalur steroidogenesis (Luconi & Foresta, 2023). Aktivasi jalur ini dapat menghambat sintesis testosteron secara langsung, terlepas dari perbaikan glukosa darah yang dicapai.

Selain perubahan GDS, variabel lain yang menunjukkan pengaruh signifikan terhadap kadar testosteron adalah perubahan indeks massa tubuh (IMT), dengan nilai ($\beta = 0.238$; $p = 0.003$). Hasil ini menunjukkan bahwa setiap penurunan IMT sebesar 1 kg/m² diikuti oleh penurunan kadar testosteron sebesar 0.257 ng/dL. Secara fisiologis, penurunan IMT yang moderat memang dapat memperbaiki keseimbangan hormonal. Namun, penurunan IMT yang terlalu drastis, terutama dalam waktu singkat, dapat menimbulkan stres metabolik yang mengganggu poros hipotalamus-hipofisis-gonad, sehingga menghambat produksi testosteron (Grossmann, 2019).

Sementara itu, variabel dosis metformin Dosis metformin menunjukkan arah pengaruh negatif ($\beta = -0.138$) dengan $p = 0.059$. Artinya walaupun secara spesifik tidak signifikan, hasil ini mendeteksi signifikan, sehingga dikatakan dosis metformin berpotensi menurunkan testosteron, tapi belum cukup kuat bukti pada penelitian ini. Sementara itu umur tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap perubahan kadar testosteron, ditunjukkan oleh nilai $p > 0.05$. Tidak signifikannya usia dalam model regresi ini dapat disebabkan oleh rentang usia subjek yang relatif homogen, sehingga tidak cukup memberikan variabilitas yang memadai dalam memengaruhi kadar testoterone (Kurniawan, 2016).

Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa perubahan kadar GDS memiliki peran paling besar dalam memengaruhi kadar testosteron, disusul oleh perubahan IMT. Temuan ini mendukung hipotesis bahwa meskipun metformin efektif menurunkan glukosa darah, efek samping hormonal tetap perlu diperhatikan, terutama pada pria dengan diabetes melitus tipe 2.

Kesimpulan

Perubahan GDS merupakan faktor utama yang memengaruhi perubahan testosteron pada pasien DMT2 yang mendapat terapi metformin. Penurunan GDS justru diikuti penurunan testosteron, kemungkinan terkait efek metformin pada jalur steroidogenesis. mengindikasikan bahwa walaupun metformin efektif dalam mengendalikan kadar glukosa darah, potensi dampaknya terhadap hormon tetap harus diwaspadai. Secara klinis, temuan ini penting bagi farmasis dan tenaga kesehatan dalam melakukan pemantauan pasien DMT2. Pengelolaan berat badan dan IMT tidak hanya berpengaruh pada kendali glukosa, tetapi juga berpotensi memengaruhi keseimbangan hormonal, khususnya testosteron. Oleh karena itu, edukasi pasien terkait kepatuhan obat sekaligus pengelolaan gaya hidup (diet, aktivitas fisik) menjadi krusial.

Penelitian selanjutnya disarankan untuk menggunakan desain longitudinal dengan sampel lebih besar, serta menambahkan variabel biokimia lain yang terkait jalur steroidogenesis (misalnya LH, FSH, SHBG). Hal ini dapat memperkuat pemahaman mekanisme hubungan antara metformin, IMT, dan testosteron.

Ucapan terima kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dalam pelaksanaan penelitian ini, kepada Rumah Sakit Bhayangkara Ruwa Jurai Bandar Lampung, Politeknik Kesehatan Kesuma Bangsa, dan Fakultas Farmasi Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta atas fasilitas dan bantuan teknis yang diberikan. Penulis juga menyatakan bahwa seluruh biaya dalam penelitian ini ditanggung secara pribadi tanpa adanya pendanaan dari institusi atau sponsor eksternal.

Referensi

Aulia Ramdini, D., Koernia Wahidah, L., & Atika, D. (2021). Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Obat Diabetes Melitus Tipe Ii Pada Pasien Rawat Jalan Di Puskesmas Pasir Sakti Tahun 2019. *JFL: Jurnal Farmasi Lampung*, 9(1), 69-76.

<https://doi.org/10.37090/jfl.v9i1.334>.

Amer, B.E. *et al.* (2024) 'Metformin plus lifestyle interventions versus lifestyle interventions alone for the delay or prevention of type 2 diabetes in individuals with prediabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials', *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 16(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01504-8>.

Cai, T., Hu, Y., Ding, B., Yan, R., Liu, B., Cai, L., Jing, T., Jiang, L., Xie, X., Wang, Y., Wang, H., Zhou, Y., He, K., Xu, L., Chen, L., Cheng, C., & Ma, J. (2021). Effect of Metformin on Testosterone Levels in Male Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Insulin. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 813067. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.813067>.

Cicih, A., Aligita, W. and Susilawati, E. (2022) 'A Review: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin-herb interactions', *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 18, pp. 13-25. Available at: <https://doi.org/10.20885/jif.vol18.iss1.art2>.

Damanhour, Z. A., Alkreathy, H. M., Alharbi, F. A., Abualhamil, H., & Ahmad, M. S. (2023). A Review of the Impact of Pharmacogenetics and Metabolomics on the Efficacy of Metformin in Type 2 Diabetes. *International Journal of Medical Sciences*, 20(1), 142-150. <https://doi.org/10.7150/ijms.77206>

Dr. Elvera, S. E. M. S., & Yesita Astarina, S. E. M. S. (2021). *METODOLOGI PENELITIAN*. Penerbit Andi. https://books.google.co.id/books?id=p2rDEAA_AQBAI

Federation, I. D. (2025). *IDF Diabetes Atlas, 11th Edition*. International Diabetes Federation. <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>

Foretz, M., Guigas, B., & Viollet, B. (2023). Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nature Reviews. Endocrinology*, 19(8), 460-476. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00833-4>

Giagulli, V. A., Castellana, M., Carbone, M. D., Pelusi, C., Ramunni, M. I., De Pergola, G., Guastamacchia, E., & Triggiani, V. (2020). Weight loss more than glycemic control may improve

- testosterone in obese type 2 diabetes mellitus men with hypogonadism. *Andrology*, 8(3), 654–662. <https://doi.org/10.1111/andr.12754>
- Glossmann, H.H. and Lutz, O.M.D. (2019) 'Pharmacology of metformin - An update.', *European journal of pharmacology*, 865, p. 172782. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172782>.
- Haber, R. *et al.* (2024) 'The impact of metformin on weight and metabolic parameters in patients with obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.', *Diabetes, obesity & metabolism*, 26(5), pp. 1850–1867. Available at: <https://doi.org/10.1111/dom.15501>.
- Hossain, M. J., Al-Mamun, M., & Islam, M. R. (2024). Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. *Health Science Reports*, 7(3), e2004. <https://doi.org/10.1002/hsr2.2004>
- Hu, Y., Ding, B., Shen, Y., Yan, R. N., Li, F. F., Sun, R., Jing, T., Lee, K. O., & Ma, J. H. (2021). Rapid changes in serum testosterone in men with newly diagnosed type 2 diabetes with intensive insulin and metformin. *Diabetes Care*, 44(4), 1059–1061. <https://doi.org/10.2337/dc20-1558>
- Hung, W.-T. *et al.* (2022) 'Metformin plus a low hypoglycemic risk antidiabetic drug vs. metformin monotherapy for untreated type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials.', *Diabetes research and clinical practice*, 189, p. 109937. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109937>.
- Indarto, I., Widiyanto, A. and Atmojo, J.T. (2023) 'Efektivitas Metformin dalam Penurunan Kadar Glukosa pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe-2: Meta-Analysis', *Jurnal Ilmiah Permas: Jurnal Ilmiah STIKES Kendal*, 13(2), pp. 621–630. Available at: <https://doi.org/10.32583/pskm.v13i2.852>.
- Liu, Z., Liu, J., Shi, X., Wang, L., Yang, Y., & Tao, M. (2015). Dynamic alteration of serum testosterone with aging: a cross-sectional study from Shanghai, China. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 13, 111. <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0107-z>
- Luo, P. *et al.* (2020) 'Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis.', *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 103(1), pp. 69–72. Available at: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0375>.
- Okobi, O. E., Khoury, P., De la Vega, R. J., Figueroa, R. S., Desai, D., Mangiliman, B. D. A., Vera Colon, O. L., Urruela-Barrios, R. J., Abdussalam, A. K., Diaz-Miret, M., & Hernandez Borges, S. (2024). Impact of Weight Loss on Testosterone Levels: A Review of BMI and Testosterone. *Cureus*, 16(12), e76139. <https://doi.org/10.7759/cureus.76139>
- Pu, R. *et al.* (2020) 'Effects of metformin in obesity treatment in different populations: a meta-analysis.', *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 11, p. 2042018820926000. Available at: <https://doi.org/10.1177/2042018820926000>.
- Putri Maria Natasya, P., Untari, A. K., & Eka, R. (2021). Pengaruh Usia Pasien dan Dosis terhadap Efek Samping Metformin pada Pasien Diabetes Tipe 2. *Jurnal Farmasi Komunitas*, 8(2), 51–58.
- Rojas-Zambrano, J. G., Rojas-Zambrano, A., & Rojas-Zambrano, A. F. (2025). Impact of Testosterone on Male Health: A Systematic Review. *Cureus*, 17(4), e82917. <https://doi.org/10.7759/cureus.82917>
- Safiah, M., Hyassat, D., Khader, Y., Farahid, O., Batiha, A., El-Khateeb, M., & Ajlouni, K. (2021). Effect of Metformin on Anthropometric Measurements and Hormonal and Biochemical Profile in Patients with Prediabetes. *Journal of Diabetes Research*, 2021, 8275303. <https://doi.org/10.1155/2021/8275303>
- Tseng, C.-H. (2022) 'The Effect of Metformin on Male Reproductive Function and Prostate: An Updated Review.', *The world journal of men's health*, 40(1), pp. 11–29. Available at: <https://doi.org/10.5534/wjmh.210001>.
- Zaidi, A.A. *et al.* (2017) 'Comparative study of sperm motility in Metformin-using and Insulin-dependent diabetics', *Biomedical Research and Therapy*, 4(06), p. 1387. Available at: <https://doi.org/10.15419/bmrat.v4i06.180>.
- Zhang, Y. *et al.* (2012) 'Endogenously produced FGF2 is essential for the survival and proliferation of cultured mouse spermatogonial stem cells.', *Cell research*. England, pp. 773–776. Available at: <https://doi.org/10.1038/cr.2012.17>.