

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Torsio testis adalah salah satu kasus *emergency* di bidang urologi, dimana terjadi pada 1: 4000 laki-laki dengan usia dibawah 25 tahun dan 1: 160 laki-laki pada usia di atas 25 tahun.<sup>1-3</sup> Puncak insidens torsio testis terjadi pada usia 12 sampai dengan 18 tahun.<sup>4</sup> Torsio testis merupakan keadaan testis yang mengalami rotasi dan perputaran pada *funiculus spermaticus* yang menyebabkan pasokan darah berkurang pada testis yang terlibat dan terjadi injuri pada gonad yang berpotensi mengalami infertilitas serta atrofi testis.<sup>2</sup>

Torsio testis harus dilakukan tindakan segera untuk menyelamatkan testis tersebut yaitu dengan melakukan detorsio atau dengan tindakan bedah.<sup>4</sup> *Golden time* kurang dari 6 jam dapat menyelamatkan testis 90%, jika setelah 12 jam persentase menurun menjadi 50%, 24 jam menjadi kurang dari 10%. Torsio testis tersebut menyebabkan gangguan pada proses *spermatogenesis* dikarenakan timbulnya nekrosis pada sel *germinal*. Tindakan detorsio testis pun menyebabkan terjadinya injuri iskemia reperfusi yang mengganggu proses *spermatogenesis* juga.<sup>2</sup>

Injuri setelah torsio testis terdapat komponen iskemia dan reperfusi. Komponen iskemia, terdapat peningkatan level hipoxantin, lipid peroksida dan asam laktat karena kurangnya aliran darah pada area testis tersebut. Komponen reperfusi, terjadi produksi anion superoksida, radikal hidroxil, hidrogen peroksida dan nitrit oksida, yang disebut *Reactive Oxygen Species (ROS)*. Injuri iskemia reperfusi terjadi

pada testis yang mengalami detorsio dan menyebabkan gangguan pada proses *spermatogenesis* baik pada manusia maupun pada hewan percobaan yang bersifat permanen. Penegakan diagnosis secara cepat dan intervensi bedah pada kasus torsio testis itu sangatlah penting untuk mengembalikan aliran darah testis. Kondisi reperfusi kemungkinan dapat menyebabkan kerusakan lebih lanjut pada jaringan iskemia, yang biasa disebut sebagai injuri reperfusi.<sup>5</sup>

Injuri iskemia reperfusi menyebabkan akumulasi baik ROS maupun *Reactive Nitrogen Species* (RNS). Peningkatan ROS dan RNS mengkatalisis oksidasi protein, membran lipid dan kromatin, yang dapat menghambat fungsi seluler atau berakibat terjadinya apoptosis.<sup>5,6</sup>

Kematian sel dapat disebabkan baik oleh nekrosis maupun apoptosis. Nekrosis dapat disebabkan oleh faktor-faktor ekstraseluler dan berakibat sel menjadi bengkak, lisis dan respon seperti inflamasi. Torsio testis dapat menyebabkan nekrosis pada sel *tubulus seminiferus*.<sup>4</sup>

Torsio testis dapat menurunkan fertilitas karena dapat menyebabkan gangguan pada *spermatogenesis*.<sup>2</sup> Torsio testis menurunkan level antioksidan dan meningkatkan status oksidan serta meningkatkan indeks stress oksidatif.<sup>3</sup>

Jumlah ROS yang banyak pada injuri testis merupakan salah satu faktor yang berperan pada kerusakan sel dan jaringan. ROS mengganggu proses *steroidogenesis* sel Leydig melalui gangguan pada membran mitokondria. Stress oksidatif dilaporkan sebagai salah satu faktor yang bertanggungjawab terhadap infertilitas pria.<sup>7</sup>

Berat ringannya infertilitas setelah terjadinya torsio testis tergantung dari luasnya daerah yang mengalami iskemia dan selanjutnya bisa terjadi kerusakan pada testis kontralateralnya. Setelah dilakukan detorsio, testis mengalami kehilangan jumlah sel *germinal*, sedangkan sel Sertoli dan sel Leydig tetap ada.<sup>2</sup>

*Mannitol* dapat mengurangi cedera akibat oksidan di ginjal, jantung maupun di paru-paru sehingga *Mannitol* disebut juga sebagai antioksidan.<sup>8</sup> *Mannitol* berperan sebagai *scavenger* terhadap radikal bebas yang timbul sebagai akibat injuri iskemia reperfusi.<sup>9</sup>

*Methylprednisolone* dapat mengurangi ROS melalui penghambatan secara langsung dari fosfolipase A2 dan secara tidak langsung melalui perbaikan dari aktivitas leukosit.<sup>10</sup> Pemberian obat *Methylprednisolone* pada torsio testis dapat berperan dalam menurunkan jumlah generasi ROS.<sup>5</sup>

Pemberian kombinasi *Mannitol* dan *Methylprednisolone* diharapkan dapat meningkatkan derajat histopatologi *spermatogenesis* dan menurunkan jumlah sel-sel nekrosis *tubulus seminiferus* pada tikus wistar yang mengalami torsio detorsio testis.

## **1.2 Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut ada beberapa point penting yang meliputi:

1. Torsio testis merupakan kasus *emergency* pada urologi dan harus dilakukan penyelamatan segera karena dapat menyebabkan disfungsi di kedua testis, menurunkan angka fertilitas dan merusak jaringan testis tersebut.
2. Injuri setelah torsio testis terdapat komponen iskemia dan reperfusi

3. Banyaknya ROS yang timbul akibat dari injuri testis merupakan salah satu faktor yang berperan dalam kerusakan sel dan jaringan testis
4. Nekrosis sel testis dapat disebabkan oleh torsio testis
5. Efek *Mannitol* dan *Methylprednisolone* dapat mengurangi ROS

Beberapa pernyataan tersebut di atas, maka dibuat rumusan masalah sebagai berikut :

### **1. Rumusan Umum**

Apakah kombinasi *Mannitol* dan *Methylprednisolone* terdapat perbedaan derajat histopatologi *spermatogenesis* dan jumlah sel nekrosis *tubulus seminiferus* testis tikus Wistar yang dilakukan torsio-detorsio?

### **2. Rumusan Khusus**

1. Apakah kombinasi *Mannitol* dan *Methylprednisolone* terdapat perbedaan derajat histopatologi *spermatogenesis* dan jumlah sel nekrosis *tubulus seminiferus* testis tikus Wistar yang dilakukan torsio-detorsio dibandingkan dengan pemberian *Mannitol* secara tunggal ?
2. Apakah kombinasi *Mannitol* dan *Methylprednisolone* terdapat perbedaan derajat histopatologi *spermatogenesis* dan jumlah sel nekrosis *tubulus seminiferus* testis tikus Wistar yang dilakukan torsio-detorsio dibandingkan dengan pemberian *Methylprednisolone* secara tunggal ?
3. Apakah kombinasi *Mannitol* dan *Methylprednisolone* terdapat perbedaan derajat histopatologi *spermatogenesis* dan jumlah sel nekrosis *tubulus seminiferus* testis

tikus Wistar yang dilakukan torsio-detorsio dibandingkan dengan kelompok kontrol yang dilakukan torsio-detorsio tanpa pemberian obat tersebut ?

### 1.3 Orisinalitas Penelitian

Penelitian-penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya:

Penulis	Judul / Penerbit	Hasil
Kurt O et al. <sup>9</sup>	<i>Mannitol has a protective effect on testicular torsion: An experimental rat model. Journal of Pediatric Urology. 2016 Jan;12(167):e.1-167.e8.</i>	Pemberian <i>Mannitol</i> pada struktur <i>tubulus seminiferus</i> di testis yang mengalami torsio dapat menurunkan kerusakan struktur tersebut dan dapat menurunkan tingkat <i>reactive oxygen radical</i> secara signifikan dibandingkan dengan tikus yang tidak diberi <i>Mannitol</i>
Mertoglu C et al. <sup>5</sup>	<i>Protective role of Methylprednisolone and Heparin in ischaemic-reperfusion injury of the rat testicle. First International Journal of Andrology. 2015 September; xx: 1 – 8.</i>	dengan <i>Pre-treatment</i> dengan <i>Methylprednisolone</i> atau Heparin melindungi testis terhadap injuri iskemia reperfusi yang disebabkan oleh torsio-detorsio testis

Penelitian sebelumnya hanya menggunakan obat tunggal yaitu *Mannitol* atau *Methylprednisolone* saja, dibandingkan dengan penelitian ini yang menggunakan kombinasi obat *Mannitol* dengan *Methylprednisolone* pada tikus Wistar yang mengalami torsio-detorsio testis.

### 1.4 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan derajat histopatologi *spermatogenesis* dan jumlah sel nekrotik *tubulus seminiferus* antar kelompok tikus Wistar yang dilakukan torsio-detorsio pada pemberian kombinasi *Mannitol* dan *Methylprednisolone* .

## 2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan derajat histopatologi *spermatogenesis* dan jumlah sel nekrotik *tubulus seminiferus* antar kelompok tikus Wistar yang dilakukan torsio-detorsio pada pemberian kombinasi *Mannitol* dan *Methylprednisolone* dibandingkan dengan pemberian *Mannitol* secara tunggal.
2. Menganalisis perbedaan derajat histopatologi *spermatogenesis* dan jumlah sel nekrotik *tubulus seminiferus* antar kelompok tikus Wistar yang dilakukan torsio-detorsio pada pemberian kombinasi *Mannitol* dan *Methylprednisolone* dibandingkan dengan pemberian *Methylprednisolone* secara tunggal.
3. Menganalisis perbedaan derajat histopatologi *spermatogenesis* dan jumlah sel nekrotik *tubulus seminiferus* antar kelompok tikus Wistar yang dilakukan torsio-detorsio pada pemberian kombinasi *Mannitol* dan *Methylprednisolone* dibandingkan dengan kelompok kontrol yang dilakukan torsio-detorsio tanpa pemberian obat tersebut.

## 1.5 Manfaat Penelitian

1. Pengembangan Ilmu

- a) Memberikan informasi dan menambah wawasan bagi kalangan medis mengenai pengaruh kombinasi *Mannitol* dan *Methylprednisolone* dalam fungsi protektif kerusakan testis tikus Wistar yang dilakukan torsio-detorsio
- b) Dapat digunakan sebagai referensi penelitian selanjutnya dalam kaitannya dengan proses *spermatogenesis* dan nekrosis sel pada jaringan testis

## 2. Aplikasi Praktis

- a) Bila terbukti, dapat digunakan untuk mengurangi kejadian infertilitas pada kasus torsio testis
- b) Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan bahwa *Mannitol* dan *Methylprednisolone* dapat berpengaruh terhadap *spermatogenesis* dan nekrosis sel pada kasus torsio testis
- c) Dapat menurunkan angka morbiditas maupun mortalitas yang disebabkan oleh torsio testis.