

**PENGARUH MANNITOL DAN METILPREDINOSOLON  
TERHADAP EKSPRESI TNF ALFA DAN IL-6 PADA TESTIS  
TIKUS WISTAR YANG DILAKUKAN TORSIO/DETORSIO**

*EFFECT OF MANNITOL AND METHYLPREDNISOLON FOR  
TNF ALFA DAN IL-6 EXPRESSION OF WISTAR RAT  
TESTICULAR AFTER TORSION/DETORSION*



**Tesis**

**Untuk memenuhi persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2**

**Magister Ilmu Biomedik**

**Afif Iman Hidayat**

**22010118410008**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO**

**2020**

HALAMAN PENGESAHAN

PENGARUH PEMBERIAN MANITOL DAN METILPREDNISOLON  
TERHADAP EKSPRESI TNF-ALFA DAN IL-6 PADA TESTIS TIKUS  
WISTAR YANG DILAKUKAN TORSIO/DETORSIO

Disusun Oleh :

Afif Iman Hidayat  
22010118410008

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji  
pada tanggal 14 Februari 2020  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

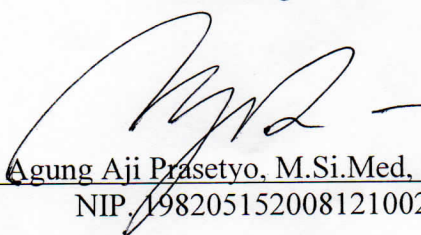
Menyetujui,

Pembimbing I



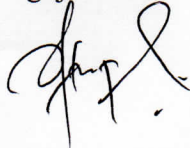
Dr. dr. Neni Susilaningsih, M.Si  
NIP.196301281989022001

Pembimbing II



dr. Agung Aji Prasetyo, M.Si.Med, Sp.BA  
NIP.198205152008121002

Penguji Ketua



dr. Muflihatul Muniroh, M.Si.Med, PhD  
NIP.198302182009122004

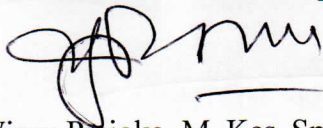
Penguji Anggota



dr. Edwin Basyar, M.Kes,Sp.B,Sp BA  
NIP.196209251992031002

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro



Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M. Kes, Sp. B, K(Onk)  
NIP. 197501242008011006

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa proposal ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur – unsur yang tergolong Plagiarism sebagaimana dimaksud dalam Permendiknas No.17 tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang,20 Februari 2020

dr. Afif Iman Hidayat

22010118410008

## **RIWAYAT HIDUP**

### **A. Identitas**

Nama : Afif Iman Hidayat  
NIM : 22010118410008  
Tempat / Tanggal Lahir : Purwodadi, 30 Oktober 1991  
Agama : Islam  
Jenis Kelamin : Laki-laki

### **B. Riwayat Pendidikan**

SD Negeri 16 Purwodadi : Lulus tahun 2002  
SMP Negeri 1 Purwodadi : Lulus tahun 2005  
SMA Negeri 1 Purwodadi : Lulus tahun 2008  
FK Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto : Lulus tahun 2015  
Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP : 2018- sekarang

### **C. Riwayat Pekerjaan**

Dokter Internship Rumah Sakit Muhammadiyah Jombang 2016 – 2017  
Dokter Umum Rumah Sakit Muhammadiyah Gubug 2017-2018

### **D. Riwayat Keluarga**

Nama Orang Tua

Ayah : dr. Tarno, Sp.KJ

Ibu : Drs. Sri Islami Budi Handayani

Nama Istri : dr. Olga Cantika Permata Intan

Nama Anak: Hamiz Abiyyu Arsyadinata

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan berkah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Pengaruh Pemberian Manitol dan Metilprednisolon terhadap Ekspresi TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada Testis Tikus Wistar yang dilakukan Torsio/detorsio”.

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat tugas akhir untuk memperoleh gelar derajat sarjana S-2 Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang. Tesis ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu di bidang biomedik, bedah anak, farmakologi, dan histologi.

Pada kesempatan yang baik ini, penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
2. Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes, Sp.B, Sp.B(K)Onk selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (2017 – sekarang).
3. Dr. dr. Neni Susilaningsih, M.Si selaku pengajar sekaligus pembimbing I dalam penelitian ini.
4. dr. Agung Aji Prasetyo, M.Si.Med, Sp.BA selaku pengajar sekaligus pembimbing II dalam penelitian ini.

5. dr. Muflihatul Muniroh, M.Si.Med, PhD dan dr. Edwin Basyar, M.Kes,Sp.B,Sp BA selaku pengajar sekaligus tim penguji dalam tesis ini.
6. Segenap staf pengajar Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.
7. Segenap teman – teman mahasiswa angkatan Ilmu Biomedik Juli 2018, khususnya teman-teman PPDS Bedah Angkatan Juli 2018, yang telah membantu penulis dalam penelitian, pencarian sumber pustaka hingga penyusunan tesis.
8. Segenap rekan staf administrasi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah membantu penulis dalam menempuh pendidikan.
9. Pimpinan dan staf laboratorium hewan coba Universitas Setia Budi Surakarta atas bantuan dan kerjasamanya selama perlakuan hewan coba dalam penelitian ini.
10. Pimpinan dan staf Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta atas kerjasamanya selamanya pembuatan preparat hingga hasil pembacaan histopatologi dalam penelitian ini.
11. Orang tua, keluarga, istri dan anak penulis atas dukungannya dalam menyelesaikan tesis ini.
12. Segenap orang yang membantu dalam penelitian dan penulisan tesis ini yang namanya tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik untuk kesempurnaan tesis ini. Akhir kata, penulis memohon maaf sebesar-besarnya atas kesalahan dan kekhilafan, sengaja maupun tidak sengaja baik itu perkataan atau perbuatan yang penulis lakukan selama dalam penyelesaian tesis ini,

Semarang, 20 Februari 2020

Afif Iman Hidayat

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	viii
ABSTRAK.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Perumusan Masalah.....	4
1.1.1 Perumusan Masalah Umum.....	4
1.1.2 Perumusan Masalah Khusus.....	5
1.4. Orisinalitas Penelitian.....	5
1.5. Tujuan Penelitian.....	6
1.5.1. Tujuan Umum.....	6
1.5.2. Tujuan khusus.....	6
1.6. Manfaat Penelitian.....	7
1.6.1. Pengembangan Ilmu.....	7
1.6.2. Aplikasi Praktis.....	8
BAB II TINJAUAN KEPUSTAKAAN.....	9
2.1. Torsio Testis.....	9
2.1.1. Definisi.....	9
2.1.2. Etiologi.....	9
2.1.3. Anatomi.....	10
2.1.4. Spermatogenesis.....	12
2.1.5. Patofisiologi.....	15
2.1.6. Mekanisme <i>Ischemic-Reperfusion Injury</i> .....	18
2.2. Manitol.....	25
2.2.1. Definisi.....	25



2.2.2. Farmakokinetik.....	26
2.2.3. Farmakodinamik.....	27
2.2.4. Dosis.....	28
2.2.5. Manitol terhadap Torsio Testis.....	28
2.3. Metilprednisolon.....	30
2.3.1. Definsi.....	30
2.3.2. Farmakokinetik.....	30
2.3.3. Farmakodinamik.....	32
2.3.4. Metilprednisolon terhadap Torsio Testis.....	33
2.4. IL-6.....	34
2.5. TNF $\alpha$ .....	35
2.6. Kerangka Teori.....	37
2.7. Kerangka Konsep.....	38
2.8. Hipotesis.....	38
2.8.1. Hipotesis Mayor.....	38
2.8.2. Hipotesis Minor.....	38
BAB III METODE PENELITIAN.....	40
3.1. Ruang Lingkup Penelitian.....	40
3.2. Desain Penelitian.....	40
3.3. Populasi dan Sampel.....	42
3.4. Variabel Penelitian.....	43
3.5. Definisi Operasional.....	44
3.6. Pengumpulan Data.....	45
3.7. Analisis Data.....	52
3.8. Aspek Etik Penelitian.....	52
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	53
4.1. Ekspresi TNF- $\alpha$ .....	54
4.2. Ekspresi IL-6.....	56
BAB V PEMBAHASAN.....	58
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	66
6.1. Simpulan.....	66
6.2. Saran.....	67

DAFTAR PUSTAKA.....	68
LAMPIRAN.....	74

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Anatomi scrotum, epididymis dan testis.....	11
<b>Gambar 2.</b> Anatomi testis.....	12
<b>Gambar 3.</b> Spermatogenesis.....	15
<b>Gambar 4.</b> Patofisiologi Torsio Testis.....	17
<b>Gambar 5.</b> Struktur Manitol.....	26
<b>Gambar 6.</b> Struktur kimia metilprednisolon.....	30
<b>Gambar 7.</b> Bagan Kerangka Teori.....	37
<b>Gambar 8.</b> Bagan Kerangka konsep.....	38
<b>Gambar 9.</b> Bagan Skema Alur Penelitian.....	51
<b>Gambar 10.</b> Pengecatan IHC TNF- $\alpha$ masing-masing kelompok.....	55
<b>Gambar 11.</b> Grafik Karakteristik Data Ekspresi IL-6.....	56
<b>Gambar 12.</b> Pengecatan IL-6 pada masing-masing kelompok.....	57

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Karakteristik Data Ekspresi TNF- $\alpha$ .....	54
<b>Tabel 2.</b> Uji Mann Whitney Ekspresi TNF- $\alpha$ .....	54
<b>Tabel 3.</b> Uji Mann Whitney Ekspresi IL-6.....	56

## DAFTAR SINGKATAN

IL : Interleukin

TNF : Tumor Necrosis Factor

MPO : Myeloperoxidase

MDA : Malondialdehyd

ROS : *Reactive Oxygen Species*

NO : *Nitric Oxide*

IFN : Interferon

IMA : *Ischemia-Modified Album*

TOS : *Total Oxidant status*

# **Pengaruh Mannitol dan Metilprednisolon terhadap Ekspresi TNF- $\alpha$ dan IL-6 pada Testis Tikus Wistar yang dilakukan Torsio/Detorsio**

Afif Iman Hidayat\*, Adityas Mahendra Putra\*, Agung Aji Prasetyo\*\*, Neni Susilaningsih\*\*\*

\*) Bagian Bedah Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

\*\*) Bagian Bedah Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

\*\*\*) Bagian Anatomi-Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

## **Abstrak**

**Pendahuluan :** Infertilitas merupakan komplikasi dari torsio testis dimana 1 dari 4000 laki-laki usia kurang dari 25 tahun mengalami torsio testis. Patofisiologi utama torsio/detorsio testis adalah *ischemia-reperfusion injury*. Mannitol berfungsi sebagai antioksidan dalam mengurangi radikal bebas dan metilprednisolon sebagai steroid memodulasi respon inflamasi dalam proses *ischemic-reperfusion injury*.

**Tujuan:** Menganalisis pengaruh pemberian manitol dan metilprednisolon terhadap perubahan ekspresi IL-6 dan TNF  $\alpha$  pada testis Tikus Wistar yang dilakukan Torsio-Detorsio.

**Metode :** Penelitian ini menggunakan desain "*Post test only control group design*" terhadap 30 ekor tikus wistar jantan yang dipilih secara acak dan dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu : Kelompok P1 (Manitol dan Metilprednisolon), P2 (Mannitol), P3 (Metilprednisolon), P4 (Torsio-detorsio), K (Kontrol). Pemberian Mannitol 1 mg/kgBB dan Metilprednisolon 30 mg/kgBB diberikan sesaat setelah tindakan detorsio. Ekspresi TNF- $\alpha$  dan IL-6 dinilai dengan pengecatan IHC (*Immunohistochemistry*)

**Hasil :** Analisis statistik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok P4 dan K pada ekspresi TNF- $\alpha$  ( $p = 0,002$ ) dan IL-6 ( $p = 0,003$ ). Tidak terdapat perbedaan antara kelompok P4 vs P1, P2 dan P3 berturut-turut ( $p = 0,054$ ;  $p = 0,317$ ;  $p = 0,317$ ). Uji Analisis juga menunjukkan tidak terdapat perbedaan ekspresi IL-6 antara kelompok P4 vs P1 ( $p = 0,120$ ), P4 vs P2 ( $0,881$ ), P4 vs P3 ( $p = 0,881$ )

**Kesimpulan :** Pemberian manitol dan metilprednisolon tidak mempengaruhi perubahan ekspresi IL-6 dan TNF  $\alpha$  pada testis Tikus Wistar yang dilakukan Torsio 720° selama 2 jam kemudian detorsio selama 2 jam.

**Kata kunci:** Torsio Tetis, Mannitol, Metilprednisolon, Ischemic-reperfusion, TNF- $\alpha$ , IL-6

# Effect of Mannitol and Methylprednisolone on TNF- $\alpha$ and IL-6 Expressions on Wistar Rat Testicular Torsion/Detorsion

Afif Iman Hidayat\*, Adityas Mahendra Putra\*, Agung Aji Prasetyo\*\*, Neni Susilaningih\*\*\*

\*) Department of General Surgery, Faculty of Medicine Diponegoro University

\*\*\*) Department of Pediatric Surgery, Faculty of Medicine Diponegoro University

\*\*\*\*) Department of Anatomy-Histology, Faculty of Medicine Diponegoro University

## Abstrak

**Introduction:** Infertility is a complication of torsion of the testis where 1 in 4000 men aged less than 25 years experience testicular torsion. The main pathophysiology of torsion / testicular is ischemia-reperfusion injury. Mannitol as an antioxidant reduces free radicals and methylprednisolone as a steroid modulates the inflammatory response in the process of ischemic-reperfusion injury.

**Objective:** To analyze the effect of mannitol and methylprednisolone on IL-6 and TNF  $\alpha$  expression in the Wistar Rat testicular after Torsion/Detorsion.

**Methods:** This study used "Post test only control group design" of 30 male Wistar rats that were randomly selected and divided into 5 groups, P1 (Mannitol and Methylprednisolone), P2 (Mannitol), P3 (Methylprednisolone), P4 (Torsion-detorsion), C (Control). Mannitol (1 mg / kg) and Methylprednisolone (30 mg / kg) was given immediately after the detorsion procedure. TNF- $\alpha$  and IL-6 expression were assessed by IHC (Immunohistochemistry).

**Results :** Statistical analysis showed that there were significant differences between groups P4 and K in TNF- $\alpha$  expression ( $p = 0.002$ ) and IL-6 ( $p = 0.003$ ). There was no difference between groups P4 vs P1, P2 and P3 in a row ( $p = 0.054$ ;  $p = 0.317$ ;  $p = 0.317$ ). Test analysis also showed no difference in IL-6 expression between groups P4 vs P1 ( $p = 0.120$ ), P4 vs P2 (0.881), P4 vs P3 ( $p = 0.881$ )

**Conclusion:** There was no effect of administration of mannitol and methylprednisolone for alteration of IL-6 and TNF  $\alpha$  expression in Wistar Rat testis after Torsion 720° for 2 hours and then detorsion for 2 hours.

**Keywords:** Testicular Torsion, Mannitol, Methylprednisolone, Ischemic-reperfusion, TNF- $\alpha$ , IL-6