

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **Latar Belakang**

Torsio testis merupakan kegawatdaruratan di bidang urologi dan pediatrik yang dapat menyebabkan nekrosis dan kerusakan total pada testis. Infertilitas merupakan salah satu akibat yang ditakuti dari torsio testis. 1 dari 4000 laki-laki usia kurang dari 25 tahun mengalami torsio testis, sehingga diagnosis dini dan penatalaksanaan sedini mungkin merupakan hal yang penting untuk mencegah infertilitas.<sup>1</sup> Tingkat kerusakan testis tergantung pada derajat putaran testis dan lamanya testis mengalami iskemik. Tatalaksana yang telah disepakati dalam penanganan torsio testis adalah pembedahan, namun 65 % dari penderita torsio testis tetap mengalami atrofi testis meskipun sudah dilakukan pembedahan.<sup>2</sup> Patofisiologi utama torsio testis dan detorsion adalah ischemia-reperfusion injury dimana selama ischemia-reperfusion, reactive oxygen diproduksi dalam jumlah yang besar.<sup>3</sup>

Mannitol yang diberikan sebelum tindakan parsial nefrektomi dapat mengurangi terjadinya iskemik yang menyebabkan kerusakan ginjal. Mannitol telah digunakan secara luas dalam mengobati atau mencegah kondisi medis yang disebabkan oleh peningkatan jumlah cairan interstitial.<sup>4</sup> Selain sebagai diuretik, manitol juga bersifat sebagai agen pembersih radikal bebas di intravaskular.<sup>5</sup>

Sejumlah penelitian in vivo telah meneliti efek manitol sebagai terapi radikal bebas.<sup>6</sup> Penelitian yang dilakukan Kurt et al<sup>5</sup> pada studi tikus

dengan torsio testis, menyebutkan struktur tubulus seminiferus pada kelompok yang diberikan manitol memiliki struktur yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan manitol. Selain efek mengurangi radikal bebas, melalui sifat osmotiknya, manitol juga memberikan efek perlindungan terhadap I / R injury. Sebagai bahan yang memiliki efek hiperosmolar, manitol tidak menembus membran seluler, sehingga menyebabkan hemodilusi dan terjadinya dehidrasi jaringan. Mannitol dapat mengurangi level radikal bebas secara signifikan dan mampu menurunkan indeks apoptosis.

Glukokortikoid adalah hormon steroid yang disekresikan oleh kelenjar adrenal. Hormon ini memainkan peran penting dalam berbagai proses fisiologis dan biologis. Mekanisme yang utama dari glukokortikoid adalah efek antiinflamasi dan immunosupresif, penghambatan langsung berbagai jenis proliferasi sel, dan apoptosis. Glukokortikoid sintetik, memiliki sifat anti-inflamasi dan immunomodulator bila digunakan sebagai agen terapi pada dosis yang lebih tinggi. Osmanagaoglu et al<sup>7</sup> menyebutkan bahwa pemberian methylprednisolone dosis tinggi dapat mengurangi kerusakan ovarium akibat cedera ischemic-reperfusion. Kazemi et al<sup>8</sup> menyebutkan bahwa steroid dapat memiliki efek protektif pada testis tikus yang mengalami cedera Ischemic-Reperfusion, baik dalam mencegah kerusakan jaringan testis, dan meningkatkan karakteristik sperma, termasuk jumlah sperma, mobilitas, viabilitas dan persentase sperma yang normal.

Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi yang bersifat pleiotropik dan merupakan pengatur respon fase akut pada RA. Peranan IL-

6 dalam aktivitas biologikal termasuk pengaturan respon imun, inflamasi dan hematopoiesis.<sup>9</sup> Interleukin 6 (IL-6) merupakan salah satu mediator inflamasi pleiotropik penting yang dilepaskan dengan cepat pada cedera iskemik reperfusi. Studi klinis telah menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi IL-6 dalam jaringan berkaitan dengan proses cedera iskemi reperfusi yang merupakan akibat dari torsio dan detorsio testis.<sup>10</sup>

Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) telah diketahui sebagai sitokin pro-inflamasi yang berperan penting dalam mekanisme patogenesis sejumlah penyakit inflamasi. TNF $\alpha$  merupakan sitokin multifungsi dengan efek tidak hanya dalam respon proinflamasi tetapi dalam respon imunoregulator, dan apoptosis. Peningkatan sitokin proinflamasi TNF $\alpha$  terjadi setelah cedera iskemia / reperfusi (IR) testis dan hal ini menunjukkan bahwa TNF $\alpha$  memainkan peran sebagai sitokin proinflamasi dalam cedera IR testis. Pasca tindakan detorsio pada torsio testis menyebabkan peningkatan ekspresi TNF  $\alpha$  dalam jaringan testis.<sup>11</sup>

### **Rumusan Masalah**

Torsio testis merupakan kegawatdarauratan, dimana efek yang ditimbulkan dapat mengancam infertilitas. Bahkan meskipun setelah dilakukan detorsio, kerusakan testis masih sering terjadi melalui efek Iskemik-Reperfusi testis.<sup>3</sup> Kerusakan testis akibat torsio / detorsio dapat dilihat dari kadar IL-6 dan TNF  $\alpha$ .<sup>10, 11</sup> Manitol sebagai antioksidan dan Metilprednisolon sebagai steroid merupakan obat yang dapat diajukan sebagai terapi dalam mengurangi efek merugikan tersebut.<sup>5, 7</sup> Manitol dan

metilprednisolon sudah diteliti dalam beberapa studi efektivitasnya dalam terapi torsio testis namun sejauh ini, sepengetahuan peneliti, belum ada yang meneliti efek kombinasi dari keduanya dalam terapi torsio testis.

### **Perumusan Masalah**

Berdasarkan beberapa pernyataan tersebut di atas, maka dibuat perumusan masalah sebagai berikut :

#### **Umum**

Apakah terdapat pengaruh pemberian manitol dan metilprednisolon terhadap perubahan ekspresi IL-6 dan TNF  $\alpha$  pada testis Tikus Wistar yang dilakukan Torsio-Detorsio?

#### **Khusus**

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi IL-6 dan TNF- $\alpha$  antara kelompok yang diberikan manitol dan metilprednisolon dengan kelompok kontrol pada tikus Wistar yang dilakukan torsio dan detorsio ?
2. Apakah terdapat perbedaan ekspresi IL-6 dan TNF- $\alpha$  antara kelompok yang diberikan manitol dengan kelompok kontrol pada tikus Wistar yang dilakukan torsio dan detorsio ?
3. Apakah terdapat perbedaan ekspresi IL-6 dan TNF- $\alpha$  antara kelompok yang diberikan metilprednisolon dengan kelompok kontrol pada tikus Wistar yang dilakukan torsio dan detorsio ?
4. Apakah terdapat perbedaan ekspresi IL-6 dan TNF- $\alpha$  antara kelompok yang diberikan manitol dan metilprednisolon dengan

kelompok yang diberikan manitol pada tikus Wistar yang dilakukan torsio dan detorsio ?

5. Apakah terdapat perbedaan ekspresi IL-6 dan TNF- $\alpha$  antara kelompok yang diberikan manitol dan metilprednisolon dengan kelompok yang diberikan metilprednisolon pada tikus Wistar yang dilakukan torsio dan detorsio ?
6. Apakah terdapat perbedaan ekspresi IL-6 dan TNF- $\alpha$  antara kelompok yang diberikan manitol dengan kelompok yang diberikan metilprednisolon pada tikus Wistar yang dilakukan torsio dan detorsio ?

### 1.1. Orisinalitas Penelitian

Penelitian-penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya:

Penulis	Judul / Penerbit	Hasil
Kurt, et al <sup>5</sup>	Mannitol has a protective effect on testicular torsion: An experimental rat model. Journal of pediatric urology. 2016;12(3):167.e1-8.	Struktur tubulus seminiferus pada kelompok yang diberikan manitol memiliki struktur yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan manitol
Osmanagaoglu, et al <sup>7</sup>	The Effect of High Dose Methylprednisolone on Experimental Ovarian Torsion/Reperfusion Injury in Rats. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2012;72(1):70-4.	metilprednisolon dosis tinggi mengurangi cedera iskemia / reperfusi pada ovarium dilihat dari kadar MDA (malondialdehyde), IMA ( <i>ischemia-modified album</i> ) dan TOS ( <i>total oxidant status</i> )

Penelitian ini berbeda dari penelitian sebelumnya dilihat dari intervensi dimana pada penelitian ini menggunakan kombinasi antara manitol dan metilprednisolon serta membandingkan ekspresi antar kelompok tersebut.

## **1.2. Tujuan Penelitian**

### 1.5.1. Tujuan Umum

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

### 1.5.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan ekspresi IL-6 dan TNF- $\alpha$  antara kelompok yang diberikan manitol dan metilprednisolon dengan kelompok yang dilakukan torsio dan detorsio pada testis tikus Wistar.
2. Menganalisis perbedaan ekspresi IL-6 dan TNF- $\alpha$  antara kelompok yang diberikan manitol dengan kelompok yang dilakukan torsio dan detorsio pada testis tikus Wistar.
3. Menganalisis perbedaan ekspresi IL-6 dan TNF- $\alpha$  antara kelompok yang diberikan metilprednisolon dengan kelompok yang dilakukan torsio dan detorsio pada tikus Wistar.
4. Menganalisis perbedaan ekspresi IL-6 dan TNF- $\alpha$  antara kelompok yang diberikan manitol dan metilprednisolon dengan

kelompok yang diberikan manitol pada tikus Wistar yang dilakukan torsio dan detorsio.

5. Menganalisis perbedaan ekspresi IL-6 dan TNF- $\alpha$  antara kelompok yang diberikan manitol dan metilprednisolon dengan kelompok yang diberikan metilprednisolon pada tikus Wistar yang dilakukan torsio dan detorsio.
6. Menganalisis perbedaan ekspresi IL-6 dan TNF- $\alpha$  antara kelompok yang diberikan manitol dengan kelompok yang diberikan metilprednisolon pada tikus Wistar yang dilakukan torsio dan detorsio.

### **1.3. Manfaat Penelitian**

#### 1.3.1. Pengembangan Ilmu

1. Memberikan informasi dan menambah wawasan bagi kalangan medis mengenai efektifitas kombinasi obat Manitol dan/atau Metilprednisolon dalam fungsi protektif terhadap kerusakan testis tikus Wistar yang dilakukan Torsi-Detorsio.
2. Dapat digunakan sebagai referensi penelitian selanjutnya dalam kaitannya dengan efektivitas antioksidan dan steroid pada kasus torsio testis

### 1.3.2. Aplikasi Praktis

1. Bila terbukti dapat digunakan untuk mengurangi komplikasi kerusakan testis pada kasus torsio testis sebagai terapi tambahan dalam pembedahan detorsio testis.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan bahwa manitol merupakan antioksidan dan metilprednisolon merupakan steroid yang poten dalam fungsi protektif terhadap kerusakan testis pada kasus torsio testis
3. Dapat menurunkan angka morbiditas yang disebabkan oleh torsio testis baik dari akibat langsung karena berkurangnya aliran darah ke testis ataupun karena efek cedera iskemik reperfusi.