



UNIVERSITAS INDONESIA

PERPUSTAKAAN
FKUI

T

WJ 830

U48e

2005

**EFEK TERAPI OKSIGEN HIPERBARIK DALAM MENCEGAH
KERUSAKAN TESTIS AKIBAT TORSIO TESTIS
PADA MODEL TIKUS
(PENELITIAN)**

AMRIZAL UMRAN

NPM 3198181089

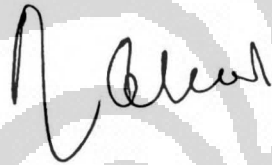
T
20973

**PROGRAM STUDI UROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA 2005**

PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS INDONESIA

LEMBAR PERSETUJUAN

Pembimbing :



Djoko Rahardjo

Prof. Dr. Djoko Rahardjo SpB, SpU
NIP. 140023038

LEMBAR PERSETUJUAN

**Ketua Program Studi Urologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia :**



Rainy Umbas

**Dr. Rainy Umbas, SpU, PhD
NIP. 140 079 279**

DAFTAR ISI

Lembar Persetujuan

Daftar isi

BAB I. Pendahuluan

1. Latar Belakang 1

2. Tujuan Penelitian 1

BAB II. Bahan dan Metode Penelitian 2-3

BAB III. Hasil Penelitian 4-9

BAB IV. Diskusi 10-12

BAB V. Kesimpulan dan Saran 13

BAB VI. Daftar Pustaka 14-15

BAB I

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Torsio testis merupakan kedaruratan dalam urologi yang dapat terjadi pada 1 dari 4000 laki-laki berusia dibawah 25 tahun, dan apabila keadaan ini tidak segera ditangani dengan benar dalam 4 sampai 6 jam dapat terjadi nekrosis testis.^{1,2} Dari penelitian sebelumnya didapatkan torsio testis dengan puntiran sebesar 720° dan lama puntiran lebih dari 4 jam dapat menyebabkan kerusakan testis secara menetap.³ Oleh karena itu tindakan bedah sedini mungkin harus dilakukan untuk menyelamatkan testis dari kerusakan menetap, saat ini tindakan bedah yang dianjurkan adalah melakukan detorsi testis dan orkidopeksi bilateral. Tindakan ini dilaporkan dapat menyelamatkan testis sampai dengan 90%, namun dalam pengamatan yang lebih lanjut menunjukkan lebih dari 67% testis tersebut akan mengalami atrofi dan menjadi subfertil. Menurut Hagan dan kawan kawan dari 55 pasien yang diamati hanya 7 pasien yang menunjukkan spermiogramnya normal.^{4,5} Oleh karena itu dibutuhkan suatu terobosan lain dalam penatalaksanaan torsio testis guna menekan angka terjadinya kerusakan testis permanen secara signifikan.

Kerusakan jaringan testis akibat torsio testis disebabkan adanya *ischemia* yang diperberat dengan terjadinya *reperfusion injury (IR)* setelah dilakukan detorsi.^{6,11} Telah banyak penelitian dilakukan untuk mengetahui mekanisme dan penanganan IR, diantaranya penggunaan oksigen hiperbarik yang secara signifikan dapat mengurangi efek IR dalam tindakan pembuatan flap kulit dan otot yang percobaannya dilakukan pada binatang.¹²

Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan menilai efek pemberian hiperbarik oksigen dalam mencegah terjadinya kerusakan jaringan testis pada torsio testis sebagai akibat terjadinya *reperfusion injury* dengan menilai perubahan tebal epitel germinal tubulus seminiferus testis

BAB II

BAHAN DAN METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi prospektif eksploratif menggunakan binatang percobaan tikus jantan jenis Spargue-Dawley dengan berat antara 200 – 300 gram.

Cara kerja

- Tikus percobaan dibius dengan menggunakan pentotal intraperitoneal 2,5mg/100g berat badan untuk tindakan pembedahan.
- Daerah skrotum dicuci dengan betadin, kemudian dipasang kain steril menutupi daerah sekitar lapang operasi.
- Dibuat sayatan digaris tengah skrotum, kedua testis dikenali dan dikeluarkan.
- Dilakukan torsio pada testis kiri dengan puntiran berlawanan arah jarum jam 720° dan posisi ini dipertahankan dengan klem pada pul bawah testis di gubernerkulum testis selama 4 jam. Dilakukan hal yang sama pada testis kanan dengan puntiran searah jarum jam.
- Dilakukan detorsio pada kedua testis kemudian dimasukkan kembali kedalam skrotum pada posisi semula dan luka operasi dijahit dengan cromic cut gut 3.0
- 6 tikus (12 testis) dilakukan prosedur operasi seperti diatas tetapi tidak dilakukan torsio testis. Disebut sebagai kelompok *sham*.
- 6 tikus (12 testis) dilakukan prosedur operasi seperti diatas dan dilakukan torsio testis bilateral selama 4 jam. Disebut sebagai kelompok kontrol.
- 6 tikus (12 testis) dilakukan prosedur dioperasi seperti diatas dan dilakukan dilakukan torsio testis bilateral selama 4 jam. Satu jam sebelum dilakukan detorsio diberikan oksigen hiperbarik dengan oksigen 100% dalam tekanan 2,4 ATA.

Setelah 1 jam dilakukan detorsio kedua testis dan luka dijahit. Disebut sebagai kelompok perlakuan 1.

- 6 tikus (12 testis) dilakukan prosedur operasi seperti diatas dan dilakukan torsio testis bilateral selama 4 jam. Segera setelah dilakukan detorsio testis diberikan oksigen hiperbarik dengan oksigen 100% dalam tekanan 2,4 ATA selama 90 menit. Luka operasi dijahit. Disebut sebagai kelompok perlakuan 2.
- Dua minggu pasca operasi dilakukan orchidektomi bilateral pada semua tikus percobaan dengan satu insisi di skrotum. Testis didiseksi secara transversal dan dimasukkan kedalam larutan Bouin's selama 4 jam, kemudian dicuci dengan H₂O steril dan dimasukkan kedalam larutan buffer formalin 10%.
- Dilakukan pemeriksaan histopatologi di laboratorium Patologi Anatomi RSUPNKM/FKUI terhadap 10 tubulus seminiferus setiap testis dari masing-masing kelompok untuk menilai tebal epitel germinalnya dengan mengukur tebal epitel germinal pada posisi 90°, 180°, 270° dan 360°. Kemudian dihitung rerata tebal epitel germinal masing-masing kelompok.

Selanjutnya dilakukan uji statistik dengan *one way ANOVA* dengan membandingkan rerata ketebalan epitel germinal tubulus seminiferus setiap kelompok perlakuan terhadap kelompok kontrol dan kelompok sham. Statistik bermakna bila nilai $p \leq 0,05$.

BAB III HASIL PENELITIAN

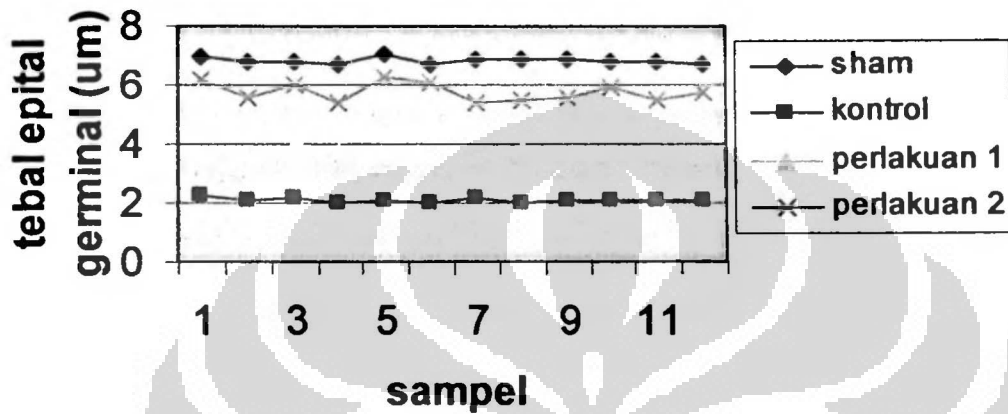
Dari penelitian ini didapatkan tebal epitel germinal tubulus seminiferus kelompok sham antara 7,05-6,7 um dengan rerata 6,82 um. Sementara tebal epitel germinal kelompok kontrol berkisar antara 2 - 2,25 um dengan rerata 2,08 um. Secara makroskopik ukuran testis kelompok ini lebih kecil dibandingkan dengan testis kelompok sham.

Pada kelompok perlakuan 1 yaitu kelompok yang diberikan hiperbarik oksigen pada 1 jam sebelum detorsi atau pada fase iskemia, didapatkan tebal epitel germinalnya berkisar antara 2,8 – 4 um dengan rerata 3,31 um. Sedangkan tebal epitel germinal pada kelompok perlakuan 2 (kelompok yang diberikan hiperbarik oksigen pada saat segera setelah detorsi atau fase *reperfusion*) didapatkan tebal epitel germinalnya berkisar antara 5,4 – 6,3 um dengan rerata 5,75 um. Secara makroskopik ukuran testis kelompok ini hampir sama dengan ukuran testis kelompok sham. Karakteristik rerata tebal epitel germinal setiap testis dari masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel 1 dan grafik 1 serta grafik 2.

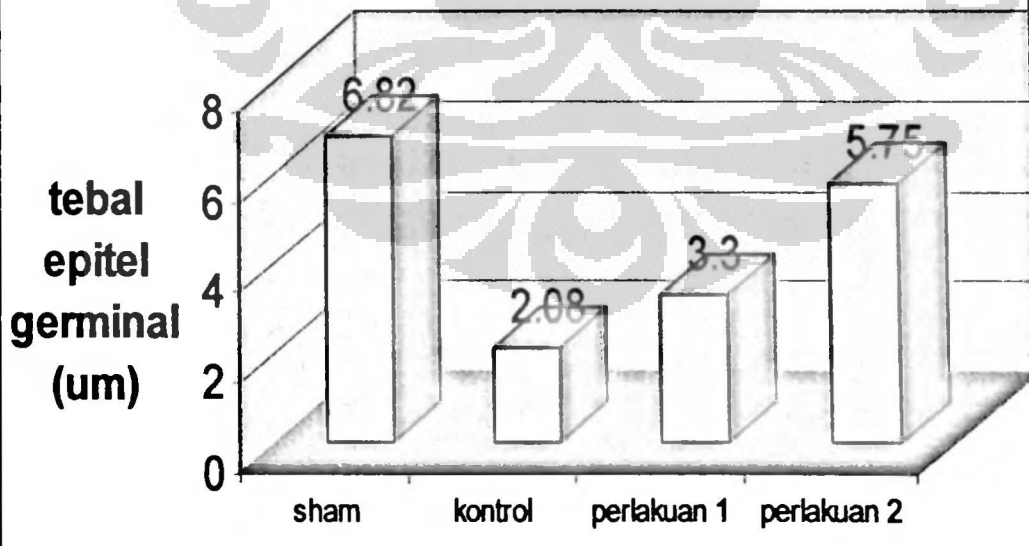
Tabel 1. Rerata tebal epitel germinal tubulus seminiferus setiap testis dari masing-masing kelompok.

No.	Sham	kontrol	Perlakuan 1	perlakuan 2
1	6.95	2.25	2.9	6.2
2	6.8	2.1	2.8	5.55
3	6.8	2.15	4	6
4	6.7	2.03	3.7	5.4
5	7.05	2.05	3	6.3
6	6.7	2	2.8	6.1
7	6.9	2.15	3.6	5.4
8	6.85	2	3.8	5.45
9	6.85	2.05	2.9	5.55
10	6.8	2.05	3.65	5.95
11	6.75	2.1	3	5.5
12	6.7	2.05	3.6	5.7

Grafik 1. Tebal epitel germinal setiap testis dari masing-masing kelompok



Tabel 2. Rerata tebal epitel germinal tubulus seminiferus masing-masing kelompok

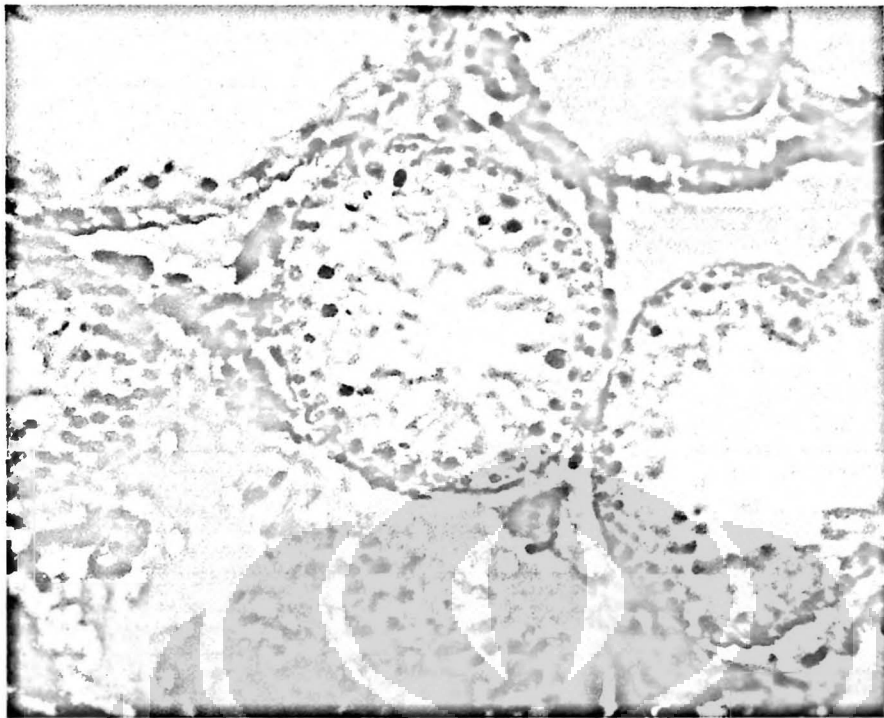


Gambaran histopatologi testis kelompok sham, dapat dilihat adanya sel epitel germinal yang terdiri dari berlapis-lapis sel dengan bentuk normal, tidak tampak sel-sel yang mengalami lisis, deskuamasi maupun degenerasi, tidak terdapat adanya edema ataupun tanda-tanda kongesti vaskular pada jaringan interstitial. Hal ini dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. *Penampang epitel germinal tubulus seminiferus testis kelompok Sham.*

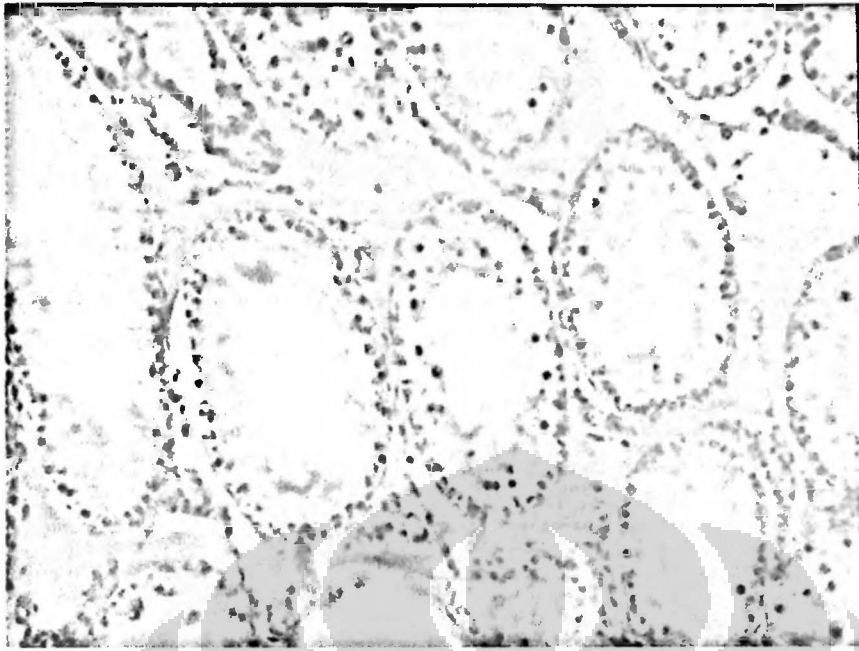
Pada kelompok kontrol tampak gambaran histopatologinya menunjukkan adanya sel epitel germinal yang mengalami lisis yang disertai dengan deskuamasi dan degenerasi sel epitel. Tampak pula adanya edema dan kongesti vascular pada jaringan interstitial. Gambaran ini dapat dilihat pada gambar 2.



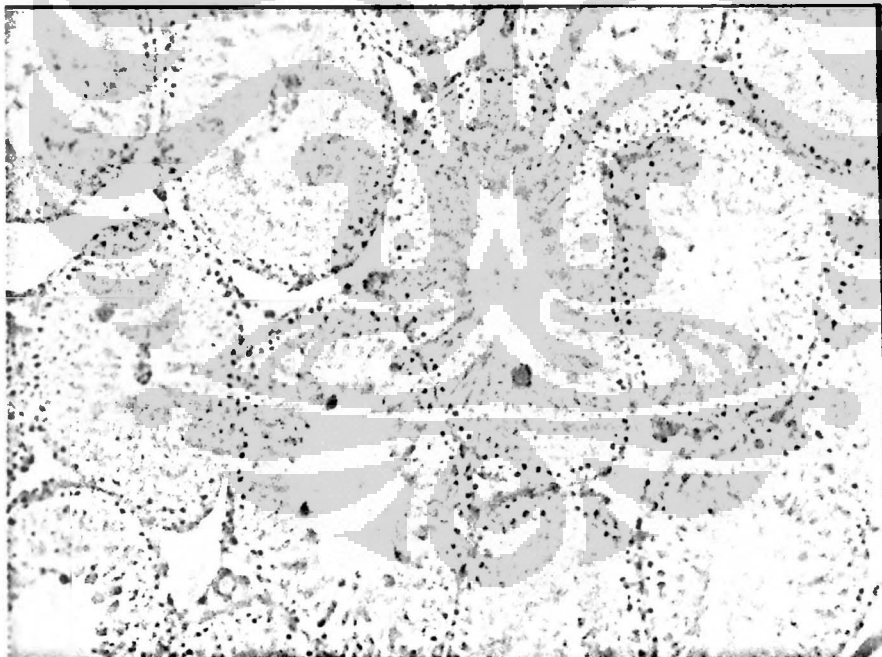
Gambar 2. Penampang epitel sel germinal tubulus seminiferus testis
Kelompok kontrol

Sedangkan pada kelompok perlakuan 1 terlihat adanya tanda-tanda kerusakan epitel germinal. Hal ini ditandai dengan terlihatnya gambaran beberapa sel epitel yang mengalami deskuamasi dan degenerasi walaupun masih terdapat beberapa sel epitel germinal normal, ketebalan sel berkurang menjadi beberapa lapisan saja. Tampak juga adanya edema dan kongesti vaskular. Gambaran ini dapat dilihat pada gambar 3.

Berbeda dengan kelompok perlakuan 1, pada kelompok perlakuan 2 gambaran epitel germinalnya relatif menyerupai gambaran epitel germinal kelompok sham, tidak tampak adanya kerusakan sel epitel germinal. Tebal epitel germinal masih terdiri atas beberapa lapis sel yang normal, tak tampak adanya degenerasi ataupun deskuamasi. Jaringan interstitial tidak menunjukkan adanya tanda-tanda edema dan kongesti vaskular. Gambaran ini dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 3. *Penampang epitel germinal tubulus seminiferus testis kelompok Perlakuan 1 (kelompok yang diberikan oxygen pada fase iskemia)*



Gambar 4. *Penampang epitel germinal tubulus seminiferus testis kelompok Perlakuan 2 (kelompok yang diberi oksigen pada fase reperfusion)*

Dari uji statistik didapatkan rerata tebal epitel germinal kelompok sham adalah 6,82 um dengan standar deviasi $\pm 0,107$ dan standar kesalahan $\pm 0,031$. Rerata kelompok

kontrol adalah 2,08 dengan standar deviasi $\pm 0,073$ dan standar kesalahan $\pm 0,073$. Bila dibandingkan rerata tebal epitel germinal kedua kelompok ini terdapat perbedaan yang sangat bermakna dengan nilai signifikan 0,00 ($p < 0,05$).

Rerata tebal epitel germinal tubulus seminiferus kelompok perlakuan 1 adalah 3,31 dengan standar deviasi $\pm 0,447$ dan standar kesalahan $\pm 0,129$. Dan bila dibandingkan kelompok kontrol, terdapat perbedaan bermakna pada rerata tebal epitel germinal tubulus seminiferus dengan nilai signifikan 0,00 ($p < 0,05$). Demikian juga bila dibandingkan dengan kelompok sham, dengan nilai signifikan 0,00 ($p < 0,005$).

Rereta tebal epitel germinal tubulus seminiferus kelompok perlakuan 2 adalah 5,76 um dengan standar deviasi $\pm 0,331$ dan standar kesalahan $\pm 0,095$. Dan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol, terdapat perbedaan yang bermakna pada ketebalan epitel germinal tubulus seminiferus dengan nilai signifikan 0,00 ($p < 0,05$). Demikian juga bila dibandingkan terhadap kelompok sham, dengan nilai signifikan 0,00 ($p < 0,05$).

Didapatkan juga adanya perbedaan bermakna antara tebal epitel germinal tubulus seminiferus kelompok perlakuan 1 dan kelompok perlakuan 2, dengan nilai signifikan 0,00 ($p < 0,05$).

BAB IV DISKUSI

Torsio testis adalah kedaruratan dalam bidang urologi yang perlu segera mendapatkan penanganan yang cepat dan tepat untuk mencegah kerusakan testis yang menetap. Tindakan bedah berupa detorsio testis dan fiksasi testis merupakan tindakan yang mutlak dilakukan, dengan tindakan ini 42-88% testis yang mengalami torsio dapat diselamatkan. Namun dari pengamatan jangka panjang 67% testis tersebut akan mengalami atrofi. Dan didapatkan 36-39% pasien tersebut menjadi subfertil (jumlah sperma < 20 juta/ml).^{2,3}

Kerusakan testis terjadi akibat adanya iskemia yang diperberat oleh reperfusion injury saat dilakukan detorsio. Pada reperfusion injury kerusakan jaringan testis diakibatkan terbentuknya oksigen radikal bebas yang bersifat toksik bagi sel endotel mikrovaskular testis dan sel-sel jaringan testis, serta menyebabkan penumpukan dan perlekatan netrofil pada endotel dan membran sel jaringan sekitarnya sehingga terjadi vasokonstriksi serta gangguan permeabilitas endotel mikrovaskular yang menyebabkan bertambah beratnya kerusakan endotel dan jaringan testis tersebut. Perlekatan netrofil ini juga menyebabkan diproduksi protease dan oksigen radikal dengan bantuan NADPH oksidase sehingga terjadi kerusakan jaringan menjadi bertambah berat. Kerusakan itu dapat terjadi pada sel epitel germinal pada tubulus seminiferus maupun sel dan jaringan interstitial testis. Sel epitel germinal merupakan sel yang paling sensitif dan paling cepat mengalami kerusakan akibat iskemia dan reperfusion injury, terutama sel-sel pada stage II-III siklus sel germinal.^{4,9,10}

Akhir-akhir ini banyak penelitian ditujukan untuk mengetahui efek iskemia dan reperfusion injury yang diyakini menjadi faktor terpenting dalam proses terjadinya kerusakan jaringan testis akibat torsio. Dari penelitian-penelitian tersebut diketahui bahwa efek reperfusion injury dapat dicegah guna mencegah kerusakan jaringan testis yang lebih berat. Diantaranya penggunaan oksigen scavenger seperti inhibitor xanthine oksidase yang dikenal dengan allupurinol, atau super oxide dismutase dan katalase serta

pentoxifylline.⁶⁷ Selain itu juga telah dibuktikan oksigen hiperbarik bermanfaat untuk mencegah efek reperfusion injury yang terjadi pada pembuatan flap otot skeletal. Hal ini disebabkan dengan pemberian oksigen hiperbarik dapat dicegah penumpukan dan perlekatan netrofil sehingga dapat dihindari terjadinya pembentukan oksigen radikal serta kerusakan endotel dan membran sel jaringan sekitar serta mencegah vasokonstriksi mikrovaskular.¹²

Pada keadaan iskemia konsentrasi oksigen dalam plasma darah hanya 0-03 ml/dl sehingga menyebabkan terjadinya metabolisme anaerob dan mengalami glikolisis yang mengakibatkan bertumpuknya laktak serta NADPH yang berperan dalam pembentukan protease dan oksigen radikal oleh aktivasi serta perlekatan netrofil pada endotel dan jaringan sekitarnya. Untuk mencegah keadaan ini perlu dipertahan konsentrasi oksigen dalam plasma darah 5-6 ml/dl, dengan pemberian oksigen 100% dapat dicapai oksigen plasma 1,5 ml/dl dan dengan meningkatkan tekanan atmosfer 2,4-3 ATA dapat dicapai konsentrasi oksigen plasma 5-6 ml/dl.^{13,14}

Dari penelitian ini didapatkan torsio testis dengan puntiran 720 derajat selama 4 jam menyebabkan kerusakan yang berat dan menetap. Hal ini dapat dilihat dari gambaran histopatologi epitel germinal tubulus seminiferus testis kelompok kontrol 2 minggu pasca torsio. Tampak epitel germinal tubulus seminiferusnya mengalami lisis, deskuasi dan degenerasi disertai edema dan kongesti vasukar yang luas, dengan tebal epitel germinal hanya 2,08 um.

Dengan pemberian oksigen hiperbarik saat terjadi iskemia ternyata dapat mengurangi kerusakan jaringan secara signifikan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol, dengan tebal epitel germinal nya 3,31 um dan nilai signifikan perbedaan tebal epitel germinal terhadap kelompok kontrol adalah 0,00 ($p < 0,05$). Namun tetap terdapat kerusakan yang bermakna bila dibandingkan dengan testis normal (testis kelompok sham), dengan nilai signifikan 0,00 ($p < 0,05$). Sedangkan pemberian oksigen hiperbarik pada fase reperfusion injury menunjukkan kerusakkan epitel germinal tubulus seminiferus lebih kecil lagi dibandingkan kelompok kontrol atau kelompok

yang diberi oksigen hiperbarik pada fase iskemia, dengan tebal epitel germinal 5,76 um dan nilai signifikan perbedaan tebal epitel germinal adalah 0,00 ($p < 0,05$) terhadap kedua kelompok tersebut. Namun tetap masih terdapat kerusakan yang bermakna bila dibandingkan dengan testis normal (testis kelompok sham), dengan nilai signifikan 0,00 ($p < 0,05$).

Berdasarkan hasil penelitian ini tampak secara signifikan peran oksigen hiperbarik pada torsio testis memberikan manfaat untuk mencegah kerusakan testis yang lebih berat, terutama pemberian oksigen hiperbarik pada fase reperfusion injury yaitu saat segera setelah dilakukan detorsio testis. Namun demikian tindakan bedah masih merupakan tindakan yang mutlak dilakukan dalam penanganan torsio testis guna menyelamatkan testis yang mengalami torsio. Tindakan detorsio perlu segera dilakukan untuk mengembalikan perfusi sel dan jaringan guna mempertahankan vitalitas sel dan jaringan tersebut. Pemberian oksigen hiperbarik merupakan terapi tambahan yang dapat diberikan guna mencegah kerusakan yang lebih berat akibat reperfusion injury saat dilakukan detorsio testis.

Namun demikian perlu dilakukan uji klinis untuk mengetahui manfaatnya pada pasien dengan torsio testis, disamping itu perlu juga dilakukan penelitian untuk melihat pengaruh pemberian oksigen hiperbarik terhadap testis kontralateral untuk menilai adanya pengaruh jangka panjang dalam mencegah terjadinya subfertil, mengingat tujuan dari penatalaksanaan pada torsio testis adalah menyelamatkan testis tersebut dan mempertahankan fertilitas pasien.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Pemberian oksigen hiperbarik dapat mencegah kerusakan testis yang lebih berat pada torsio testis dengan puntiran 720 derajat dan lama puntiran 4 jam
2. Pemberian oksigen hiperbarik pada saat segera setelah detorsio lebih baik dalam mencegah kerusakan jaringan yang lebih berat dibandingkan pemberian oksigen hiperbarik saat sebelum dilakukan detorsio.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menilai efek oksigen hiperbarik dalam kaitannya pada gangguan spermatogenesis akibat terjadinya torsio testis unilateral.
2. Perlu dilakukan uji klinik untuk mengetahui efek oksigen hiperbarik pada pasien-pasien dengan torsio testis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Turner TT, Bang HJ, Lysiak JL. The molecular pathology of experimental testicular torsion suggests adjunct therapy to surgical repair. *J Urol*, 2004; 172(2): 2574-2578.
2. Prillaman HM, Turner TT. Rescue of testicular function after acute experimental torsion. *J Urol*, 1997; 157(1): 340-345.
3. Visser AJ, Heyns CF. Testicular function after torsion of spermatic cord. *BJU Int*, 2003; 92(3): 200-203.
4. Sessions AE, Rabinowitz R, Hulbert WC, Goldstein MM, Mevorach RA. Testicular torsion: Direction, degree, duration and disinformation. *J Urol*, 2003; 169(2): 663-665.
5. Rupp TJ. Testicular torsion. <http://www.emedicine.com/EMERG/topic573.htm>. (last Updated October 11, 2004)
6. Savas C, Dindar H, Bilgehan A, Ataglu O, Yucesan S. Pentoxifylline attenuates reperfusion injury in testicular torsion. *Scand J Urol Nephrol*, 2002; 36 : 65-70.
7. Linas SL, Whittenburg D, Repine JE. Role of xanthine oxidase in ischemia/ reperfusion injury. *AJP-Renal Physiology* ,1990 ; 258 (3): 711-716.
8. Benoit JN, Taylor MS. Vascular reactivity following ischemia/reperfusion. *Frontiers in Bioscience*, 1997; 2 : 28-33.
9. Lysiak JL, Turner SD, Nguyen QAT, Singbartl K, Ley K, Turner TT. Essential role of neutrophils in germ cell-specific apoptosis following ischemia/reperfusion injury of the mouse testis. *Biol Reprod*, 2001; 65: 718-725.
10. Lysiak JL, Turner SD, Turner TT. Molecular pathway of germ cell apoptosis following ischemia/reperfusion of the rat testis. *Biol Reprod*, 2000; 63: 1465-1472.
11. Özokutan BH, Küçükaydin M, Muhtaroglu, Tekin Y. The role of nitric oxide in testicular ischemia-reperfusion injury. *J Ped Surg*, 2000; 35 (1) : 101-103.

12. Garcia L. Testicular ischemia -- reperfusion injury: Could hyperbaric oxygenation play role in its management?. <http://www.baromedical.com/newsletter/gariaarticle.html>
13. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric oxigen therapy. *The New england Journal of Med*, 1996; 334 (25) : 1642-1648.
14. Zamboni W. The microcirculation and ischemia-reperfusion: basic mechanisms of hyperbaric oxygen. In : *Hyperbaric medicine practice* (Kindwall EP, Whelan HT. ed). USA, Best Publishing Company, 1999; 779-794

