



**PENGARUH INJEKSI INTRAMUSKULAR SEL PUNCA MESENKIMAL TALIS
PUSAT MANUSIA TERHADAP HISTOPATOLOGIS TESTIS TIKUS PUTIH
JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI
ASPIRIN**

Anggun Elidiya*, Evi Kurniawaty, Dewi Nur Fiana, Sutyarso

Program Studi Pendidikan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof Dr. Sumantri
Brojonegoro No. 1 Bandar Lampung, Lampung 35145, Indonesia

*anggunelidiyaaa@gmail.com

ABSTRAK

Testis adalah organ reproduksi pria yang memiliki fungsi yaitu untuk spermatogenesis, kinerja kegiatan seksual pria, dan pengaturan fungsi reproduksi pria dengan berbagai hormone. Aspirin dapat menurunkan aktivitas androgenik pada tikus yang mengarah pada penurunan produksi hormon yang merupakan komponen paling penting untuk aktivitas reproduksi normal pada pria. Tali pusat menjadi sumber sel punca yang penting secara *haematopoietic stem cells* ataupun *mesenchymal stem cells*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran histopatologi testis tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aspirin. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan menggunakan *Post Test Only Control Group*. Analisis data dilakukan dengan uji *One Way Anova*. Penelitian dilakukan pada 30 tikus dengan tiga kelompok dan didapatkan nilai rerata skor kerusakan testis kelompok kontrol (KK) sebesar 9,81 diikuti kelompok perlakuan 1 (P1) sebesar 9,61 dan kelompok perlakuan 2 (P2) sebesar 9,73. Uji *One Way Anova* didapatkan bahwa nilai *p* adalah 0,015 dengan hanya kelompok kontrol memiliki perbedaan rerata bermakna dengan kelompok perlakuan pertama begitupun sebaliknya. Penelitian ini memiliki pengaruh bermakna mengenai injeksi intramuskular ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia terhadap histopatologis testis pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aspirin.

Kata kunci: aspirin; sel punca; testis

**THE EFFECT OF INTRAMUSCULAR INJECTION OF HUMAN UMBILICAL CORD
MESENCHYMAL STEM CELL EXTRACT ON TESTICULAR HISTOPATHOLOGY IN
ASPIRIN-INDUCED MALE WHITE RATS (*RATTUS NORVEGICUS*)**

ABSTRACT

Testes are male reproductive organs that have functions for spermatogenesis, the performance of male sexual activities, and the regulation of male reproductive functions with various hormones. Aspirin can decrease androgenic activity in mice which leads to decreased production of a hormone which is the most important component for normal reproductive activity in men. The umbilical cord is the source of stem cells which are important *haematopoietic stem cells* or *mesenchymal stem cells*. This study aims to determine the histopathological of the testes of male white rats (*Rattus norvegicus*) induced by aspirin. This study is an experimental study using the *Post Test Only Control Group*. Data analysis was performed using the *One Way Anova* test. The study was conducted on 30 rats with three groups and the control group (KK) testicular has histopathological score 9.81 followed by treatment group 1 (P1) is 9.61 and treatment group 2 (P2) is 9.73. *One Way Anova* test found that the *p* value is 0.015 with only the control group having a significant difference in the mean with the first treatment group and vice versa. This study had a significant effect on the intramuscular injection of human umbilical cord mesenchymal stem cell extract on testicular histopathology in aspirin-induced male white rats (*Rattus norvegicus*).

Keywords: aspirin; stem cells; testes

PENDAHULUAN

Testis adalah organ reproduksi pria yang memiliki fungsi yaitu untuk spermatogenesis, kinerja kegiatan seksual pria, dan pengaturan fungsi reproduksi pria dengan berbagai hormon. Proses spermatogenesis dikendalikan oleh suatu siklus hipotalamus, hipofisis dan testis. *Gonadotropin Releasing Hormone* (GRH) dilepaskan oleh ujung-ujung saraf dari hipotalamus melalui pembuluh portal sampai pada sarannya yaitu hipofisis anterior. Hormon utama yang mengatur fungsi testis adalah hormon gonadotropin yang dihasilkan oleh dari kelenjar hipofisis anterior. *Folicle Stimulating Hormone* (FSH) memegang peranan penting di dalam mengatur fungsi testis karena merangsang adenilsiklase di sel sertoli sehingga sintesis siklik AMP (cAMP) dari ATP meningkat. Selanjutnya cAMP merangsang protein kinase dan proses fosforilasi protein pengikat androgen (ABP) (Guyton & Hall, 2018).

Selain itu, *Luteinizing Hormone* (LH) merupakan hormone yang berperan dalam mengatur fungsi testis karena merangsang aktivitas adenilsiklase dan meningkatnya kadar siklik AMP yang kemudian mengadakan ikatan dengan reseptor pada dinding sel Leydig. Kemudian, sel Leydig mensintesis testosteron. Testosteron dan FSH bekerja secara sinergis untuk mendorong perubahan spermatosit primer menjadi spermatosit sekunder kemudian memasuki meiosis menghasilkan spermatid dan diikuti oleh proses spermiogenesis. Adanya gangguan pada interaksi hormon testosteron, FSH dan LH akan menyebabkan gangguan proses spermatogenesis yang merupakan salah satu penyebab terjadinya infertilitas (Ganong, 2018).

Infertilitas adalah ketidakmampuan untuk mencapai kehamilan setelah satu tahun melakukan hubungan seks tanpa kondom. Menurut data, diperkirakan 15% pasangan memenuhi kriteria ini dan dianggap tidak subur, dengan sekitar 35% karena faktor wanita saja, 30% karena faktor pria saja, 20% karena kombinasi faktor wanita dan pria, dan 15% tidak dijelaskan (PERSI, 2015). Beberapa faktor penyebab yang mendasari infertilitas pria yaitu faktor pretestikular, testikular dan posttestikular. Faktor pre-testikular yaitu faktor yang berasal dari kondisi – kondisi di luar testis dan mempengaruhi proses spermatogenesis seperti kelainan hipotalamus, hipofisis, dan radikal bebas. Kemudian, faktor testikuler yang berasal dari testis itu sendiri seperti kelainan kromosom, varikokel, gonadotoksin, trauma, torsi, peradangan dan faktor post testikuler merupakan kelainan pada jalur reproduksi termasuk epididimis, *congenital absence of the vas deferens*, dan gangguan fungsi sperma (Hanson BM et al., 2018).

Aspirin (asam asetilsalisilat) merupakan obat anti inflamasi non-steroid (OAINS) yang sudah digunakan untuk mengobati lebih dari 100 tahun yang lalu karena manfaatnya sebagai antiinflamasi dan anti-piretik yang banyak digunakan menangani penyakit. Amerika Serikat dan Eropa Barat, peresepan OAINS mencapai hingga 4%-7%, namun untuk data penggunaan OAINS di Indonesia sendiri belum didapatkan. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menyatakan bahwa OAINS disimpan oleh 20.516 rumah tangga atau sekitar 19,8% dari seluruh rumah tangga. Hal ini disebabkan karena kurangnya pengetahuan masyarakat tentang penggunaan obat yang benar sehingga munculah peningkatan terhadap penggunaan obat - obatan secara bebas di kalangan masyarakat (Soleha M et al., 2018).

Aspirin bekerja dalam menghambat sintesis prostaglandin E2 (PGE2) pro-inflamasi dan memiliki efek penghambatan pada aktivitas siklooksigenase-1 (COX-1) dan COX-2. Aspirin memberikan respons untuk mengurangi risiko kanker dan masalah jantung karena antitrombotiknya yang disebabkan oleh penghambatan enzim *cyclooxygenase* (COX) yang memetabolisme asam arakidonat menjadi berbagai prostanoid, termasuk tromboksan. Saat ini Aspirin menjadi salah satu analgesik yang paling banyak digunakan dengan tanpa resep di beberapa bagian dunia, menurut perkiraan 4000 ton itu digunakan setiap tahun. Disamping

itu, aspirin memiliki banyak efek samping dalam penggunaan jangka panjang yang menyebabkan gastrointestinal, lambung dan gangguan diotak seperti perdarahan intraserebral dan subaraknoid (Soleha M et al., 2018).

Peneliti menyebutkan bahwa tikus yang diobati dengan aspirin menunjukkan penurunan yang signifikan dalam berat testis, penurunan aktivitas *sorbitol dehydrogenase*, *hyaluronidase*, penurunan jumlah spermatid dan peningkatan nukleus spermatosit yang diamati. Aspirin dapat menurunkan aktivitas androgenik pada tikus yang mengarah pada penurunan produksi hormon yang merupakan komponen paling penting untuk aktivitas reproduksi normal pada pria (Rantam FA et al., 2018).

Sel punca merupakan sel yang dapat berproliferasi, berpotensi *self-renewal*, yang kemudian berdiferensiasi menjadi satu atau lebih jenis sel khusus sebagai respons terhadap stimuli sinyal yang sesuai. Manfaat sel punca bagi manusia untuk masa mendatang sangat menjanjikan karena dapat menyembuhkan berbagai penyakit serta dapat memulihkan kesehatan. Perlakuan dengan sel punca dapat dibagi menjadi dua hal yaitu dengan terapi gen dan transplantasi. *Stem cell* memiliki kemampuan untuk memperbanyak diri dalam jangka waktu yang lama, belum memiliki fungsi spesifik, dan mampu berdiferensiasi menjadi tipe sel tertentu yang membangun sistem jaringan dan organ dalam tubuh (Rantam FA et al., 2018).

Tali pusat menjadi sumber sel punca yang penting, baik itu *haematopoietic stem cells* ataupun *mesenchymal stem cells*. *Haematopoietic stem cells* mempunyai kemampuan multipoten dan kemampuan proliferasinya lebih baik dari sel punca dewasa asal sumsum tulang. Selain itu *haematopoietic stem cells* mempunyai sifat immunogenisitas yang lebih rendah, sehingga untuk transplantasi tidak memerlukan 100% ketepatan HLA (*human leucocyte antigen*) dan isolasinya tidak membutuhkan prosedur yang invasif karena jaringan ekstraembrional adalah jaringan buangan (Yuliana & Suryani, 2018). Berdasarkan penjelasan diatas, penelitian lebih lanjut untuk mempelajari potensi tali pusat sebagai terapi sel punca adalah suatu hal yang menarik dan dapat memberi manfaat. Tujuan penelitian ini, yaitu untuk mengetahui gambaran histopatologi testis tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aspirin.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental metode *Post Test Only Control Group* untuk mengetahui pengaruh injeksi intramuskular tali pusat manusia terhadap gambaran histopatologis testis pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang induksi aspirin. Penelitian ini dipilih secara acak dan dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok kontrol (K), kelompok perlakuan I (K1), dan kelompok perlakuan II (K2).

Penelitian ini dilakukan di Universitas Lampung . Pemeliharaan tikus dan pemberian intervensi akan dilakukan di Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pembuatan bahan injeksi sel punca mesenkimal tali pusat manusia dilakukan di Laboratorium Biokimia dan Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pembuatan preparat dan pengamatan akan dilakukan di Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Waktu penelitian dilakukan selama 3 bulan yaitu periode Oktober-Desember tahun 2019.

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*. Sampel yang digunakan adalah tikus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut: Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* berjenis kelamin jantan yang memiliki berat badan normal (150-200 gram), berusia 2-3 bulan. Sebelum dilakukan adaptasi, pada pengamatan visual tampak sehat dan bergerak aktif, penampakan keadaan rambut tidak kusam, rontok, atau botak, serta tidak terdapat kelainan anatomis. Tikus

putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* berjenis kelamin jantan yang mengalami penurunan berat badan drastis, lebih dari 10% dan mati selama masa perlakuan.

Pemberian intervensi diberikan berdasarkan dari kelompok – kelompok perlakuan. Pada kelompok negatif (K-) sampel tidak diinduksi dengan aspirin serta tidak diberikan injeksi sel punca mesenkimal tali pusat manusia. Kelompok perlakuan I (K1) dan kelompok perlakuan II (K2) sampel diinduksi dengan aspirin secara peroral dengan dosis yang sudah ditentukan. Namun, perbedaannya ialah pada kelompok perlakuan II (K2) diberikan injeksi sel punca mesenkimal tali pusat manusia.

Dosis pemaparan akut aspirin secara oral atau intravena yang dapat menyebabkan gangguan spermatogenesis berkisar pada 170 – 700 mg/kgBB/hari dengan dosis >500 mg/kgBB/hari dapat menyebabkan toksik pada testis tikus (Ameer dan Tahir, 2015). Berat tikus yang digunakan selama penelitian yaitu 150 gram sampai 200 gram. Untuk penelitian kali ini, akan dilakukan induksi aspirin secara oral dengan dosis 200 mg/kgBB/hari selama 14 hari untuk melihat tingkat kerusakan akut pada testis tikus putih tersebut. Sehingga dosis yang digunakan dalam penelitian kali ini yaitu, $200 \text{ mg/kgBB/hari} \times 0,2 \text{ kg} = 40 \text{ mg/hari}$ (per ekor tikus) Sediaan aspirin yang digunakan adalah aspirin tablet 500 mg. Aspirin tersebut dihancurkan dengan cara digerus dan dilarutkan dalam 12,5 mL aquadest. Jadi dalam 1 mL larutan terdapat 40 mg aspirin.

Pemberian injeksi sel punca mesenkimal tali pusat manusia dilakukan secara intramuskular pada otot anggota gerak sebelah kiri setelah 14 hari diinduksi dengan aspirin kepada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*. Dosis tunggal injeksi sel punca mesenkimal yang diberikan untuk hewan uji coba adalah 75 μL atau 0,075 ml. Sedangkan untuk dosis letal injeksi sel punca mesenkimal tali pusat manusia ialah lebih dari sama dengan 252×10^6 sel/kgBB yang setara dengan 1.875 μL . Sel punca diinjeksikan secara intramuskular sebanyak 0,30 ml pada kedua sisi anggota gerak depan tikus dan sebanyak 0,35 ml pada kedua sisi anggota gerak belakang tikus. Setelah pemberian injeksi sel punca mesenkimal, amati selama 24 jam keadaan umum tikus untuk melihat ada atau tidaknya efek samping. Terapi dengan injeksi sel punca dilakukan kebalikan pada 14 hari kemudian. Tikus dari semua kelompok diterminasi pada hari ke 42 (Braid LR, 2018).

Sebelum dilakukannya proses pengambilan organ testis dari tikus putih yang sudah dilakukan intervensi, tikus harus diterminasi terlebih dahulu. Proses terminasi dilakukan dengan menggunakan ketamine 80 mg/kgBB. Setelah tikus mati, dilakukan nekropsi untuk pengambilan organ testis yang kemudian dimasukan ke dalam larutan *Buffered Neutral Formalin* (BNF) 10%. Hal ini bertujuan agar organ tidak membusuk dan dapat terfiksasi pada keadaan yang saat itu (Novitasari MO, 2018). Untuk mengambil organ yang ingin diamati, dilakukan pembedahan pada bagian abdomen untuk kemudian dilakukan pembuatan preparat mikroskopis dengan metode parafin dan pewarnaan Hematoksin Eosin (HE). Setelah slide testis dibuat untuk pemeriksaan histopatologis, slide diperiksa dibawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x diinterpretasikan hasil pengamatan dengan konsultasi oleh pakar patologi anatomi dr.Rizki Hanriko, Sp. PA.

Data yang di dapat dari hasil pengamatan histopatologi di bawah mikroskop kemudian diuji analisis statistik menggunakan *software* analisis statistik. Hasil dari penelitian dianalisis apakah memiliki distribusi normal ($p>0,05$) atau tidak secara statistik dengan uji normalitas *Shapiro-wilk* karena jumlah sampel ≤ 50 . Setelah itu dilakukan uji Levene's untuk mengetahui apakah dua atau lebih kelompok data memiliki varians data yang sama atau tidak. Jika varians data berdistribusi normal dan homogen dilanjutkan dengan melakukan metode uji parametrik,

yang digunakan uji *One Way ANOVA*. Bila tidak memenuhi syarat uji parametrik, dilakukan uji non parametrik *Kruskal-Wallis*. Hipotesis dianggap bermakna apabila nilai $p < 0,05$. Jika pada uji *One Way ANOVA* menghasilkan nilai $p < 0,05$ selanjutnya dilakukan analisis *Post Hoc* LSD, dan jika pada uji non parametrik *Kruskal Wallis* menghasilkan nilai $p < 0,05$ maka akan dilanjutkan dengan melakukan analisis *Post Hoc Mann-Whitney* (Dahlan MS, 2018).

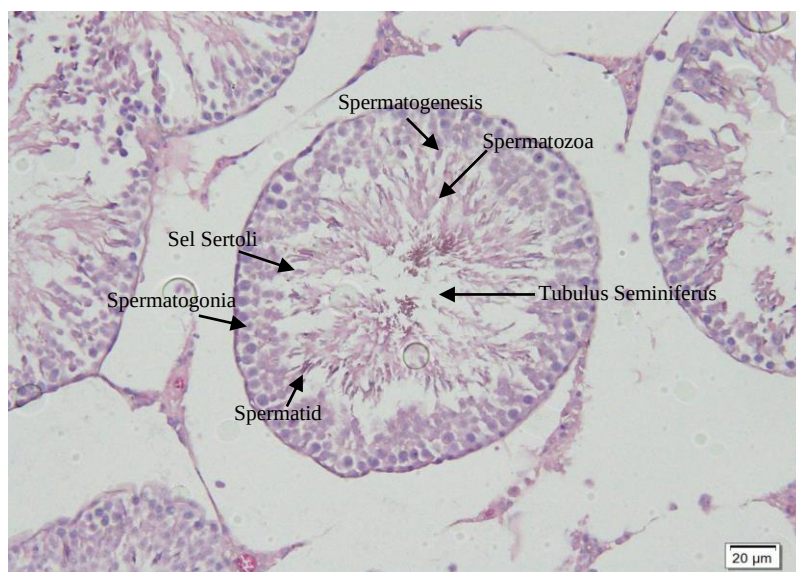
Penelitian ini telah disetujui Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan No.1310/UN26.18/PP.05.02. 00/2020. *Ethical clearance* menerapkan beberapa prinsip yaitu *Replacement* merupakan etika memanfaatkan hewan percobaan yang telah diperhitungkan secara seksama, yang tidak dapat digantikan oleh makhluk hidup lain seperti sel atau biakan jaringan untuk menjawab pertanyaan penelitian. *Reduction* yang merupakan pemanfaatan hewan dalam penelitian sesedikit mungkin, tetapi tetap mendapatkan hasil yang optimal. *Refinement* merupakan etika memperlakukan hewan percobaan secara manusiawi. Prosedur pengambilan sampel pada akhir penelitian telah dijelaskan dengan mempertimbangkan tindakan manusiawi dan *anesthesia* serta *euthanasia* dengan metode yang manusiawi oleh orang yang terlatih untuk meminimalisasi atau bahkan meniadakan penderitaan hewan coba.

HASIL

Penelitian ini dilakukan di Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan menggunakan 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang berumur 10 – 16 minggu dengan berat badan yang berkisar dari 150 – 200 gram. Tikus – tikus ini dibagi menjadi 3 kelompok yang terdiri dari 30 ekor tikus dengan 10 ekor kelompok kontrol (KK), 10 ekor kelompok perlakuan 1 (P1) dan 10 ekor kelompok perlakuan 2 (P2). Setiap kelompok tikus dilakukan adaptasi selama tujuh hari. Tikus diperlakukan secara baik selama masa adaptasi, diberi makan dan minum secara teratur serta dilakukan pengukuran berat badan tikus. Selama masa adaptasi, tidak ada tikus yang mati atau mengalami penurunan berat badan.

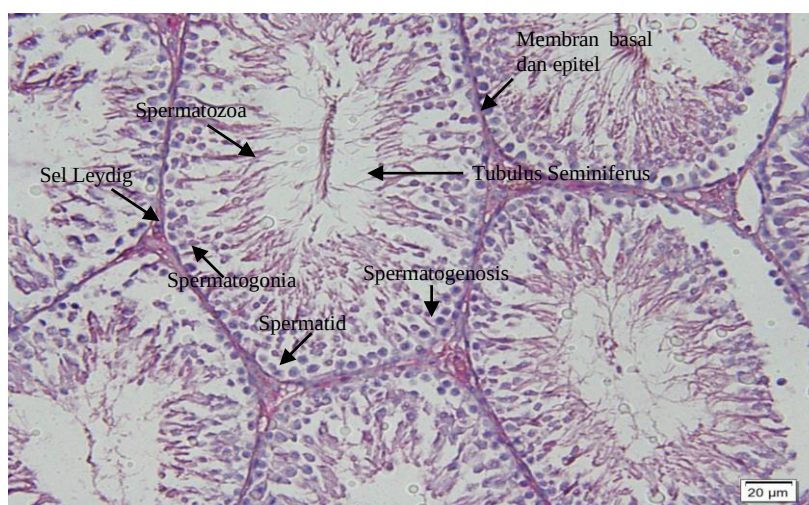
Setiap kelompok perlakuan dilakukan aklimatisasi selama tujuh hari dan jika sudah selesai maka kelompok perlakuan memasuki tahap uji. Kelompok kontrol (KK) tikus tidak diinduksi aspirin secara oral serta tidak diinjeksikan sel punca mesenkimal tali pusat manusia namun diberikan makan dan minum seperti biasa. Kelompok perlakuan 1 (P1) diberikan aspirin secara oral dengan dosis 200 mg/kgBB selama 14 hari dan tidak diinjeksikan sel punca mesenkimal secara intramuskular. Kelompok perlakuan 2 (P2) diberikan aspirin secara oral dengan dosis 200 mg/kgBB selama 14 hari dan diinjeksikan sel punca mesenkimal secara intramuskular pada hari ke 14 dan hari ke 28. Pada hari ke-42, setiap kelompok tikus diterminasi dengan menggunakan ketamine 80 mg/KgBB secara intraperitoneal kemudian dilakukan nekropsi untuk pengambilan organ testis yang kemudian dimasukan ke dalam larutan *Buffered Neutral Formalin* (BNF) 10% dan dikirim ke laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk dilakukan pembuatan preparat testis pada masing–masing sampel tikus.

Setelah sediaan selesai, dilakukan analisis histopatologi oleh dr.Rizki Hanriko, Sp. PA dengan menggunakan perbesaran 400x. Kerusakan testis dinilai dari pengamatan pada tubulus dan jaringan yang meliputi infiltrasi sel radang, edema, dan juga nekrosis dalam satu lapang pandang. Pada Kelompok kontrol, tikus diberi makan dan minum seperti biasa tidak diinjeksi aspirin dan sel punca mesenkimal tali pusat manusia. Berikut gambaran histopatologi testis kelompok kontrol, epitel tubulus tampak normal, spermatogenesis lengkap dan spermatozoa lebih dari 5 sel yang terlihat pada gambar 1.



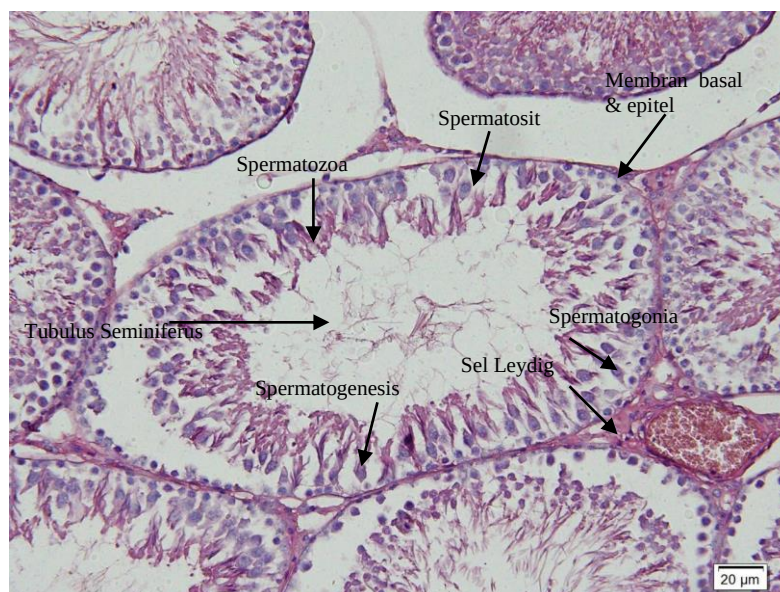
Gambar 1. Gambaran Testis pada kelompok kontrol (KK) dengan perbesaran 400x, Epitel tubulus tampak normal, Spermatogenesis lengkap, Spermatozoa lebih dari 5 sel

Gambaran histopatologi testis kelompok perlakuan pertama didapatkan epitel tubulus tampak normal, spermatogenesis tampak lengkap dan spermatozoa lebih dari 5 sel yang terlihat pada gambar 2.



Gambar 2. Kelompok Perlakuan Pertama (P1) dengan perbesaran 400x, Epitel tubulus tampak normal, spermatogenesis tampak lengkap, ditemukan spermatozoa lebih dari 5 sel

Pada gambaran histopatologi testis kelompok perlakuan pertama didapatkan epitel tubulus tampak normal, spermatogenesis tampak lengkap dan spermatozoa lebih dari 5 sel yang terlihat pada gambar 3.



Gambar 3. Kelompok Perlakuan Kedua (P2) dengan perbesaran 400x, Epitel tubulus tampak normal, spermatogenesis tampak lengkap, ditemukan sel spermatozoa lebih dari 5 sel

Pengamatan histopatologi testis tikus yang diinduksi aspirin dan diberikan injeksi intramuskular sel punca mesenkimal tali pusat manusia diamati mulai dari kerusakan testis seperti tubulus ataupun jaringan testis meliputi infiltrasi sel radang, edema, dan juga nekrosis dari masing – masing kelompok melalui satu lapang pandang. Berikut adalah tabel hasil analisis berupa skoring kerusakan testis pada masing – masing kelompok pada tabel 1.

Tabel 1.

Gambaran Skoring Histopatologi Testis

Kelompok	Preparat	Lapang Pandang					Total	Rerata
		1	2	3	4	5		
Kontrol	1	10	9	9	10	10	9,6	9,81
	2	10	10	10	10	9	9,8	
	3	10	10	10	9	10	9,8	
	4	10	10	10	10	10	10	
	5	10	10	10	10	10	10	
	6	10	10	9	10	10	9,8	
	7	10	10	10	9	10	9,8	
	8	10	10	10	10	9	9,8	
	9	10	10	10	10	10	9,8	
P1	1	10	9	9	10	10	9,6	9,61
	2	10	10	9	9	10	9,6	
	3	9	10	10	10	10	9,8	
	4	10	9	10	10	10	9,8	
	5	10	9	9	10	10	9,6	
	6	9	10	10	9	9	9,4	
	7	10	9	9	10	10	9,6	
	8	10	10	9	10	9	9,6	
	9	9	10	10	10	10	9,8	
P2	1	10	9	10	10	10	9,8	9,73
	2	9	10	9	10	10	9,6	
	3	10	9	10	9	10	9,6	
	4	9	10	10	10	10	9,8	
	5	10	9	9	10	10	9,6	
	6	10	10	10	9	10	9,8	
	7	10	10	9	10	10	9,8	
	8	10	9	10	10	10	9,8	
	9	9	10	10	10	10	9,8	

Pada analisis gambaran histopatologi testis tikus yang diambil dari lima lapang pandang, kemudian dilakukan uji deskriptif pada masing-masing kelompok, sehingga didapatkan nilai rerata skor kerusakan testis kelompok kontrol (KK) yang hanya diberi akuades yaitu sebesar 9,81; pada kelompok perlakuan 1 (P1) yang hanya diberikan aspirin secara oral dengan dosis 200 mg/kgBB selama 14 hari yaitu sebesar 9,61; serta pada kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberikan aspirin secara oral dengan dosis 200 mg/kgBB selama 14 hari dan kemudian diinjeksikan sel punca mesenkimal darah tali pusat manusia pada hari ke 14 dan 28 yaitu sebesar 9,73. Total skor kerusakan testis pada setiap kelompok dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* karena jumlah sampel yang diteliti <50. Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2.
Hasil Uji Normalitas

Kelompok Perlakuan	Nilai p
Kontrol	0,2
Perlakuan 1	0,3
Perlakuan 2	0,1

Berdasarkan Tabel 2 didapatkan bahwa hasil uji Normalitas *Shapiro-Wilk* Kelompok Kontrol 0,2. Kemudian, kelompok perlakuan pertama 0,3 dan kelompok perlakuan kedua 0,1. Hasil uji normalitas dianggap bermakna apabila $p > 0,05$. Sehingga hasil yang didapatkan memiliki makna atau bermakna. Setelah itu, dilakukan uji Levene untuk mengetahui homogenisasi dan didapatkan hasil nilai p 0,7 atau $> 0,05$ sehingga data homogen. Kemudian dikarenakan data berdistribusi normal dan homogen dilanjutkan dengan melakukan metode uji parametrik, yang digunakan uji *One Way ANOVA*. Hasil uji statistic *one way Annova* tersaji pada tabel 3.

Tabel 3.
Hasil Uji *One Way Annova*

Kelompok Perlakuan	Nilai p
Kontrol	0,015
Perlakuan 1	
Perlakuan 2	

Berdasarkan tabel 3 didapatkan hasil bahwa nilai p 0,015 yang berarti $< 0,05$ sehingga didapatkan hasil penelitian bermakna selanjutnya dilakukan analisis *Post Hoc LSD*. Hasil uji pos hoc LSD tersaji pada tabel 4.

Tabel 4.
Hasil Uji *Pos Hoc LSD*

Kelompok	KK	P1	P2
K	-	0,17778*	0,08889
P1	0,17778*	-	0,08889
P2	0,08889	0,08889	-

Berdasarkan tabel 4 didapatkan bahwa kelompok kontrol memiliki perbedaan rerata yang bermakna dengan kelompok perlakuan pertama begitupun sebaliknya. Namun, tidak memiliki perbedaan rerata bermakna dengan kelompok perlakuan kedua. Kelompok perlakuan pertama tidak memiliki perbedaan bermakna dengan kelompok perlakuan kedua. Kelompok perlakuan kedua tidak memiliki perbedaan rerata dengan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pertama. Dengan demikian, didapatkan bahwa adanya pengaruh injeksi intramuskular sel punca mesenkimal tali pusat manusia terhadap perbaikan kerusakan histopatologi testis tikus putih (*Rattus novergicus*) galur *sprague dawley* yang diinduksi aspirin. Penelitian ini memiliki tiga kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol normal (KK), yang hanya diberikan akuades, kelompok perlakuan 1 (P1) sebagai kelompok yang diinduksi aspirin dengan dosis 200 mg/kgBB selama 14 hari, dan kelompok perlakuan 2 (P2) yang diinduksi

aspirin 200 mg/kgBB selama 14 hari kemudian diinjeksikan sel punca mesenkimal manusia serta hari ke-28.

Gambaran histopatologi testis kelompok kontrol didapatkan epitel tubulus tampak normal, spermatogenesis lengkap dan spermatozoa lebih dari 5. Pada kelompok perlakuan pertama didapatkan epitel tubulus tampak normal, spermatogenesis tampak lengkap dan spermatozoa lebih dari 5 sel. Pada gambaran histopatologi testis kelompok perlakuan pertama didapatkan epitel tubulus tampak normal, spermatogenesis tampak lengkap dan spermatozoa lebih dari 5 sel. Kemudian dilakukan uji deskriptif pada masing-masing kelompok, sehingga didapatkan nilai rerata skor kerusakan testis kelompok kontrol (KK) yang hanya diberi akuades yaitu sebesar 9,81; pada kelompok perlakuan 1 (P1) sebesar 9,61; dan pada kelompok perlakuan 2 (P2) sebesar 9,73. Menurut kriteria *Johnsen Score*, rerata yang didapatkan memiliki skor sembilan yang artinya terjadi perubahan pada gambaran histopatologi dengan lumen tubulus tertutup dengan sel spermatozoa <5 .

Kemudian, data dilakukan homogenisasi dan didapatkan hasil nilai p 0,7 yang berarti data penelitian homogen dan berdistribusi normal. Setelah itu dilakukan uji bivariat menggunakan *One Way ANOVA* dan didapatkan hasil bahwa nilai p 0,015 yang berarti $<0,05$ sehingga didapatkan hasil penelitian bermakna selanjutnya dilakukan analisis *Post Hoc* LSD. Hasil uji *pos hoc* LSD didapatkan bahwa kelompok kontrol memiliki perbedaan rerata yang bermakna dengan kelompok perlakuan pertama begitupun sebaliknya. Namun, tidak memiliki perbedaan rerata bermakna dengan kelompok perlakuan kedua. Kelompok perlakuan pertama tidak memiliki perbedaan bermakna dengan kelompok perlakuan kedua. Kelompok perlakuan kedua tidak memiliki perbedaan rerata dengan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pertama.

PEMBAHASAN

Penelitian yang dilakukan oleh Zhang yang menggunakan injeksi sel punca mesenkimal dengan sebelumnya diberikan antipiretik yaitu ibuprofen sebanyak 200mg/kgBB yang diberikan secara intramuscular terhadap tikus galur *Sprague dawley* didapatkan hasil bahwa sel punca mesenkimal dapat menjadi modalitas terapeutik untuk pengobatan hipogonadisme testis tikus dengan nilai p 0,037. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang didapatkan bahwa terdapat pengaruh pemberian sel punca mesenkimal terhadap testis yang diinduksi aspirin atau antipiretik (Zhang D et al., 2018). Sel punca mesenkimal adalah sel yang memperbarui diri dengan kemampuan berdiferensiasi menjadi sel lainnya. Selain karakteristik sel induknya, sel punca mesenkimal mudah diperoleh dari banyak jaringan dan dapat diperluas secara *in vitro* tanpa kehilangan potensinya. Pada eksplorasi sel punca mesenkimal terhadap testis tikus didapatkan sel punca mesenkimal cenderung berdiferensiasi menjadi sel Leydig di jaringan interstisial testis tikus (Zhang D et al., 2018).

Pemberian sel punca mesenkimal yang paling baik adalah jalur intravena. Rute pengiriman ini dapat terdistribusikan ke paru-paru, limpa, hati, sumsum tulang, timus, ginjal, kulit, dan organ lain seperti testis. Pemberian sel punca mesenkimal akan berbeda secara signifikan antara hewan sehat dan yang tidak. Hanya 5-10% yang tetap berada diorgan target sehingga efek yang ditimbulkan hanya sedikit. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang sudah dilakukan bahwa hanya terjadi perubahan lumen dari terbuka menjadi tertutup menurut kriteria *Johnsen score* namun secara gambaran histopatologi tidak ada perbedaan antara kelompok normal, perlakuan satu dan perlakuan dua (Kurniawaty E et al., 2018). Sel punca mesenkimal sudah menjadi pengobatan berbagai penyakit yang saat ini sedang dikembangkan karena dapat menuju ke daerah peradangan yang rusak seperti luka atau nekrosis jaringan, memiliki kemampuan imunosupresif, dan kemampuan berdiferensiasi menjadi bentuk lain yang

dimilikinya, seperti menjadi kartilago, tulang, lemak, dan sel lainnya dalam garis keturunan mesenkimal. Gambaran histopatologi pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan antara ketiga kelompok percobaan walaupun secara uji statistik didapatkan perbedaan yang signifikan dikarenakan adanya perbedaan dari skoring menurut kriteria *Johnsen score* (Kurniawaty E et al., 2018).

Sel punca mesenkimal merupakan penatalaksanaan untuk perbaikan dan regenerasi jaringan, seperti perbaikan testis, meningkatkan hasil transplantasi sumsum tulang, mengobati penyakit degeneratif dan meregenerasi jaringan oleh karena kemampuannya untuk berdiferensiasi serta kemampuan immunomodulatory – nya. Selain itu juga, sel punca mesenkimal dapat mensekresi berbagai sitokin dan mediator angiogenik yang dapat memperbaiki sel yang rusak. Terapi sel punca yang dikenal sebagai terapi berbasis sel sangat diminati dan berkembang pesat. Sel punca menawarkan kemungkinan sebagai sumber pengganti sel dan jaringan yang rusak atau sakit, khususnya pada penyakit-penyakit kronis dan degeneratif, diantaranya pada gangguan spermatogenesis, serta melakukan regenerasi pada jaringan ikat. Pemberian injeksi sel punca mesenkimal secara intramuskular dapat menjadi alternatif karena dapat bertahan didalam darah selama 30 hari (Braid LR, 2018).

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh injeksi intramuskular sel punca darah tali pusat manusia terhadap gambaran histopatologi testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi aspirin.

DAFTAR PUSTAKA

- Braid LR, C. A. W. D. M. W. B. N. (2018). Intramuscular administration potentiates extended dwell time of mesenchymal stromal cells compared to other routes. *Journal Cytotherapy*, 232–244.
- Dahlan MS. (2018). *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan*. Salemba Empat.
- Ganong. (2018). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. ECG.
- Guyton, & Hall. (2018). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. ECG.
- Hanson BM, Eisenberg M, & Hotaling JM. (2018). Male infertility : a biomarker of individual and familial cancer risk. *Fertility Journal*, 109(1), 6–19.
- Kurniawaty E, Audah K, & Rahmanisa. (2018). *Manfaat tali pusat sebagai terapi*. Aura.
- Novitasari MO. (2018). *Analisis histopatologi organ paru-paru mencit (Mus musculus) yang diberi pretreatment untuk penyiapan penelitian biomedis* (1st ed., Vol. 1). Institut Pertanian Bogor.
- Rantam FA, Ferdiansyah, Nasronudin, & Purwati. (2018). *Stem cell exploration: method of isolation and culture*. Airlangga Univerisity Press .
- Soleha M, Isnawati A, Adelina R, Winarsih, Hamim T, Soblia, & Fitri N. (2018). Profil penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid di Indonesia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia. Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 8(2), 109–117.
- Yuliana, & Suryani. (2018). Terapi sel punca pada infark miokard. *Jurnal Bioteknologi* , 11(2), 176–190.
- Zhang D, Liu X, & Peng J. (2018). Potential spermatogenesis recovery with bone marrow mesenchymal stem cells in an azoospermic rat model. *International . Journal of Molecular Sciences* , 15, 13151–13165.