

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TERONG BELANDA
(*Solanum betaceum*) TERHADAP JUMLAH SEL LEYDIG DAN
SEL SERTOLI MENCIT JANTAN (*Mus musculus*)
YANG DIPAPAR TIMBAL ASETAT**

**ANAK AGUNG ISTRI DALEM CINTHYA RIRIS
011724653006**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN REPRODUKSI
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TERONG BELANDA
(*Solanum betaceum*) TERHADAP JUMLAH SEL LEYDIG DAN
SEL SERTOLI MENCIT JANTAN (*Mus musculus*)
YANG DIPAPAR TIMBAL ASETAT**

TESIS

Untuk memperoleh Gelar Master Kesehatan
Dalam Program Studi Ilmu Kesehatan Reproduksi
Pada Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh:

**ANAK AGUNG ISTRI DALEM CINTHYA RIRIS
011724653006**

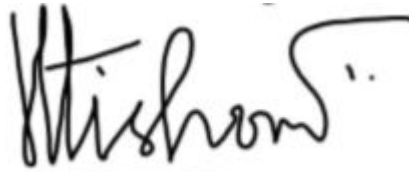
**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN REPRODUKSI
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

TESIS INI YANG TELAH DISAHKAN
PADA TANGGAL, 7 APRIL 2020

Oleh:

Pembimbing I



Dr. Reny I'tishom, M.Si

NIP. 197110232002121001

Pembimbing II



Dr. Siti Khaerunnisa, M.Si

NIP. 198804262019113201

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Ilmu Kesehatan Reproduksi
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Dr. Hermanto Tri Joewono, dr., Sp.OG (K)

NIP. 195601281986031009

LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada Program Studi Ilmu
Kesehatan Reproduksi Jenjang Magister Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga
Pada tanggal 7 April 2020

Panitia Penguji,

Ketua : Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes

Anggota : 1. Dr. Reny I'tishom, M.Si
2. Dr. Siti Khaerunnisa, M.Si
3. Dr. Mohammad Fathul Qorib, dr., Sp.KFR
4. Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Tesis berjudul:

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TERONG BELANDA
(*Solanum betaceum*) TERHADAP JUMLAH SEL LEYDIG DAN
SEL SERTOLI MENCIT JANTAN (*Mus musculus*)
YANG DIPAPAR TIMBAL ASETAT**

Tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar Magister di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surabaya, 7 April 2020



Anak Agung Istri Dalem Cinhya Riris
NIM. 011724653006

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji Syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penelitian tesis dengan judul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Terong Belanda (*Solanum betaceum*) terhadap Jumlah Sel Leydig Dan Sel Sertoli Mencit Jantan (*Mus musculus*) yang Dipapar Timbal Asetat” dapat diselesaikan.

Terimakasih tak terhingga dan penghargaan setinggi-tingginya penulis ucapkan kepada:

1. Dr. Reny I'tishom, M.Si selaku pembimbing I yang penuh perhatian telah memberikan dorongan, bimbingan, pengarahan dan saran dengan ketelitian dan kesabaran.
2. Dr. Siti Khaerunnisa, M.Si selaku pembimbing II yang penuh perhatian telah memberikan dorongan, semangat, bimbingan dan saran dalam menyelesaikan tesis ini.
3. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., M.T., Ak., CMA selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh pendidikan dan melaksanakan penelitian tesis.
4. Prof. Dr. Soetojo, dr.,Sp.U (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan melaksanakan penelitian ini.
5. Dr. Hermanto Tri Joewono, dr., Sp.OG (K) selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kesehatan Reproduksi Jenjang Magister yang telah memberikan semangat dan motivasi, serta kesempatan melaksanakan penelitian ini.
6. Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes selaku penguji yang telah banyak memberikan masukan yang positif dalam penyelesaian tesis ini.
7. Dr. Mohammad Fathul Qorib, dr., Sp.KFR selaku penguji yang telah banyak memberikan masukan yang positif dalam penyelesaian tesis ini.
8. Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes selaku penguji yang telah banyak memberikan masukan yang positif dalam penyelesaian tesis ini.
9. Segenap dosen Program Studi Ilmu Kesehatan Reproduksi Jenjang Magister yang telah memberikan ilmu selama mengenyam pendidikan.

10. Segenap keluarga dan teman-teman yang menjadi semangat utama penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, tetapi penulis berharap dapat memberikan manfaat bagi ilmu kesehatan reproduksi.

RINGKASAN

**Pengaruh Pemberian Ekstrak Terong BELANDA (*Solanum betaceum*)
terhadap Jumlah Sel Leydig Dan Sel Sertoli Mencit Jantan
(*Mus musculus*) yang Dipapar Timbal Asetat**

Infertilitas pria disebabkan oleh beberapa faktor seperti cacat genetik, kegagalan fisiologis dan endokrin, patologi testis, serta faktor lingkungan. Infertilitas idiopatik pada pria terjadi pada 40-50% kasus dan salah satu penyebabnya adalah polusi lingkungan. Polusi timbal sebagai agen kimia dan fisik dapat mengganggu fungsi reproduksi laki-laki, karena sel-sel germinal sangat sensitif terhadap paparan toksik. Timbal merusak fungsi reproduksi karena dapat menginduksi ROS, dan 30-80% kasus menunjukkan ROS berhubungan dengan infertilitas pria.

Pembentukan radikal bebas terjadi karena timbal sebagai unsur logam berat dapat menyumbangkan elektron terhadap oksigen sehingga membentuk *superoxide anion* ($O_2^{\cdot-}$) atau *hydrogen peroxide* (H_2O_2). Ketidakseimbangan ROS dan antioksidan menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Aksis hipotalamus, hipofisis anterior, dan testis memerlukan koordinasi yang baik dan tepat. Sementara itu, keadaan stres oksidatif akibat paparan timbal bersifat gonadotoksik yang menekan sekresi *Luteinizing Hormone* (LH) dan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH).

Sekresi LH dan FSH yang menurun menyebabkan jumlah sel Leydig dan sel Sertoli mengalami penurunan. Dampak berikutnya sel Leydig mengalami gangguan dalam produksi testosteron sehingga proses spermatogenesis juga terganggu. Sel Sertoli berperan dalam menjaga kelangsungan hidup dan perkembangan sel spermatogonia, serta menyiapkan lingkungan yang sesuai untuk maturasi sel spermatozoa. Penurunan jumlah sel Sertoli mengakibatkan gangguan pada proses spermatogenesis. Keseimbangan ROS dan antioksidan dalam tubuh dapat dibantu melalui asupan antioksidan alami. Salah satu sumber antioksidan alami yang mudah ditemukan di Indonesia adalah buah terong belanda atau *Solanum betaceum*. Peran ekstrak buah terong belanda diyakini dapat mencegah kerusakan sel Leydig dan sel Sertoli akibat ROS paparan timbal asetat karena kandungan flavonoid dan antosianin dalam ekstrak *Solanum betaceum*.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen murni laboratorik (*true experimental*) dengan rancangan penelitian menggunakan pendekatan acak lengkap/ *randomized posttest only control group design*. Unit replikasi dalam penelitian ini adalah mencit jantan (*Mus musculus*) strain *Balb-C* yang berusia 12-16 minggu dan memiliki berat awal 25-30 gram. Penelitian ini memiliki total sampel sejumlah 40 ekor mencit jantan yang dibagi dalam lima kelompok dan masing-masing kelompok terdiri dari 8 ekor mencit jantan. Pembagian kelompok dalam penelitian ini yaitu K0 sebagai kelompok kontrol negatif dengan pemberian aquadest 0.1 ml. K1 sebagai kelompok kontrol positif dengan diberikan timbal asetat 0.075 g/kgBB. Kelompok perlakuan yaitu P1, P2, dan P3 mendapatkan ekstrak *Solanum betaceum* dalam berbagai dosis secara berurutan 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB, serta diberikan timbal asetat dengan dosis 0.075 g/kgBB.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak terong belanda

mampu meningkatkan jumlah sel Leydig dan sel Sertoli mencit jantan yang dipapar timbal asetat. Variasi dosis yang diberikan juga menunjukkan hasil perbedaan yang signifikan di antara semua kelompok. Kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak *Solanum betaceum* 100 mg/kgBB (P1) menunjukkan nilai rerata yang paling tinggi pada jumlah sel Leydig (73.49 ± 12.80), dilanjutkan dengan P2 (67 ± 17.21), dan P3 (64 ± 12.30). Rerata jumlah sel Leydig paling rendah adalah kelompok K1 yang hanya mendapatkan timbal asetat (46.23 ± 10.91). Jumlah sel Sertoli paling tinggi juga pada kelompok P1 (18.65), kemudian P2 (13.32 ± 1.19), dan P3 (12.91 ± 1.18). Jumlah sel Sertoli paling rendah yakni pada K1 (12.09 ± 1.26). Sebaran data jumlah sel Leydig dan sel Sertoli berdistribusi normal dan homogen sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *One-Way* ANOVA. Hasil uji beda dengan *One-Way* ANOVA menunjukkan nilai $p < 0.05$ pada variabel jumlah sel Leydig dan juga variabel jumlah sel Sertoli.

Berdasarkan hasil analisis data dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh pemberian ekstrak *Solanum betaceum* terhadap peningkatan jumlah sel Leydig dan sel Sertoli mencit jantan yang dipapar timbal asetat. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat melakukan evaluasi skala nekrosis dan indeks apoptosis sel Leydig dan sel Sertoli dengan TUNEL *staining* untuk mengetahui secara lebih jelas dan lengkap mengenai perubahan histologi testis setelah diberikan ekstrak *Solanum betaceum* dalam berbagai dosis.

SUMMARY

Effect of Tamarillo Extract (*Solanum betaceum*) on the Number of Leydig Cells and Sertoli Cells of Male Mice (*Mus musculus*) Exposed to Lead Acetate

Male infertility is influenced by various factors, namely genetic defects, physiological and endocrine failure, testicular pathology, and environmental factors. Idiopathic infertility in men occurs in 40-50% of cases and one of the causes is environmental pollution. Lead pollution as a chemical and physical agent can interfere male reproductive function, because germ cells are very sensitive to toxic exposure. Lead damages reproductive function because it can induce ROS, and 30-80% of cases show ROS is associated with male infertility.

Free radical formation occurs because lead as a heavy metal element can donate electrons to oxygen to form superoxide anion ($O_2^{\cdot -}$) or hydrogen peroxide (H_2O_2). ROS and antioxidant imbalances cause oxidative stress. Hypothalamic axis, anterior pituitary, and testis require proper coordination. Meanwhile, oxidative stress due to lead exposure is gonadotoxic which suppresses the secretion of Luteinizing Hormone (LH) and Follicle Stimulating Hormone (FSH).

Decreased secretion of LH and FSH causes the number of Leydig cells and Sertoli cells to decrease. The subsequent impact of Leydig cells is disrupted in the production of testosterone so that the process of spermatogenesis is also disrupted. Sertoli cells play a role in maintaining the survival and development of spermatogonia cells, and preparing an environment suitable for spermatozoa cell maturation. A decrease in the number of Sertoli cells results in disruption in the spermatogenesis. The balance of ROS and antioxidants can be helped through intake of natural antioxidants. One kind of natural antioxidants that is easily found in Indonesia is Tamarillo or *Solanum betaceum*. The role of Tamarillo extract is believed to be able to prevent damage to Leydig cells and Sertoli cells due to ROS of lead acetate exposure because it has flavonoids and anthocyanins.

This study used true laboratory experimental method with randomized posttest only control group design. The replication unit in this study was male mice (*Mus musculus*) strain Balb-c which is 12-16 weeks old and has an initial weight of 25-30 grams. This study had a total sample of 40 male mice divided into five groups and each group consisted of 8 male mice. The division of groups in this study is K0 as a negative control group by giving 0.1 ml aquadest. K1 as a positive control group with 0.075 g/kgBW of lead acetate. The treatment groups namely P1, P2, and P3 get *Solanum betaceum* extract in various doses in a sequence of 100 mg/kgBW, 200 mg/kgBW, and 400 mg/kgBW then exposed by 0.075 g/kgBW of lead acetate.

The results of this study indicated that Tamarillo extract could increase the number of Leydig cells and Sertoli cells of male mice exposed to lead acetate. The dosage variations also showed significant differences between all groups. The treatment group given *Solanum betaceum* 100 mg/kgBW extract showed the highest mean value in Leydig cell count (73.49), then continued by P2 (67 ± 17.21), and P3 (64 ± 12.30). The lowest mean and deviation standard of Leydig cells number were seen in group K1 which only administered with lead acetate (46.23 ± 10.91). Sertoli cells number increased the most in group P1 (18.65), then

P2 (13.32 ± 1.19), and P3 (12.91 ± 1.18). The lowest number of Sertoli cells were seen in group K1 (12.09 ± 1.26). Data distribution of Leydig and Sertoli cells number were normal and homogenous, then it continued with One-Way ANOVA test. The result from differentiation test with One-Way ANOVA showed significant value of $p < 0.05$ within the variable of Leydig and Sertoli cells number.

Based on the results of data analysis, it can be concluded that there is an effect of the *Solanum betaceum* extract to an increase in the number of Leydig cells and Sertoli cells of male mice exposed to lead acetate. Future studies are expected to evaluate necrosis score and apoptotic index of Leydig cells and Sertoli cells through TUNEL staining to describe about testicular histologic changes after the administration of *Solanum betaceum* extract in vary doses.