

**SKRIPSI**

**PENGARUH PEMBERIAN MEDROXY PROGESTERONE ACETATE  
DAN TESTOSTERON PROPIONAT TERHADAP BERAT BADAN,  
TEBAL EPITEL DAN DIAMETER TUBULUS SEMINIFERUS  
PADA MENCIT JANTAN**



**Oleh :**

**TITIK MURNIATI**  
SIDOARJO - JAWA TIMUR

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
1991**

PENGARUH PEMBERIAN MEDROXY PROGESTERONE ACETATE DAN  
TESTOSTERON PROPIONAT TERHADAP BERAT BADAN,  
TEBAL EPITEL DAN DIAMETER  
TUBULUS SEMINIFERUS PADA  
MENCIT JANTAN

Skripsi sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
DOKTER HEWAN

pada

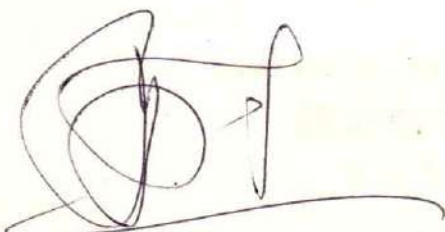
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

oleh

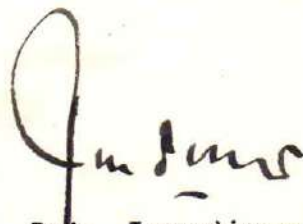
TITIK MURNIATI

Menyetujui

Komisi Pembimbing



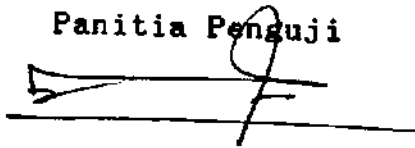
Drh. Mas'ud Hariadi, M.Phil



Dr. Drh. Ismudiono, M.S.

Setelah mempelajari dan menguji dengan sungguh-sungguh, kami berpendapat bahwa tulisan ini baik ruang lingkup maupun kualitasnya dapat diajukan sebagai skripsi untuk memperoleh gelar DOKTER HEWAN.

Panitia Penguji

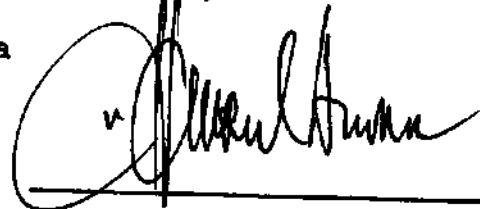


(Drh. Moch. Moenif, M.S.)

Ketua

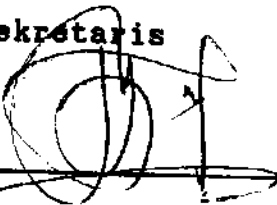


(Dr. Drh. Hardijanto, M.S.)



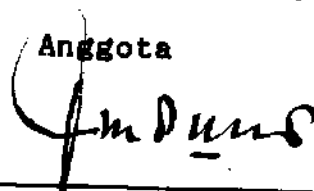
(Drh. Choirul Anwar, M.S.)

Sekretaris



(Drh. Mas'ud Hariadi, M. Phil.)

Anggota



(Dr. Drh. Ismudiono, M.S.)

Anggota

Anggota

Surabaya, 30 Maret 1991

Fakultas Kedokteran Hewan

Universitas Airlangga

Dekan,



(Prof. Dr. Soehartojo Hardjopranjoto, M. Sc.)

PENGARUH PEMBERIAN MEDROXY PROGESTERONE ACETATE DAN  
TESTOSTERON PROPIONAT TERHADAP BERAT BADAN,  
TEBAL EPITEL DAN DIAMETER  
TUBULUS SEMINIFERUS PADA  
MENCIT JANTAN

Titik Murniati

INTISARI

Penelitian ini bertujuan untuk mengamati peningkatan berat badan dan perubahan tebal epitel serta diameter tubulus seminiferus pada mencit jantan setelah penyuntikan dengan testosteron propionat, Medroxy Progesterone Acetate atau kombinasi keduanya pada waktu seks yang berbeda.

Sebanyak 48 ekor mencit jantan berumur delapan minggu, digunakan dalam penelitian ini. Rancangan percobaan yang dipergunakan adalah rancangan acak lengkap pola faktorial  $4 \times 3$ , ada dua faktor yang diberikan pada mencit dengan empat ulangan. Faktor pertama adalah jenis obat yang diberikan yang terdiri dari empat jenis obat yaitu  $a_0$  (NaCl fisiologis) sebagai kontrol,  $a_1$  (Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg),  $a_2$  (testosteron propionat 0,02 mg), dan  $a_3$  (Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg + testosteron propionat 0,02 mg). Faktor kedua adalah lama waktu seks terdiri dari tiga waktu yaitu  $b_0$  (35 hari),  $b_1$  (70 hari),  $b_2$  (105 hari). Penyuntikan testosteron propionat dan NaCl fisiologis tiga hari sekali selama 35 hari, Medroxy Progesterone Acetate dosis tunggal. Selama percobaan diberi pakan ayam komersial secara ad libitum demikian juga air minumnya.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada perbedaan yang sangat nyata ( $p \leq 0,01$ ) pada pertambahan berat badan dan perubahan tebal epitel tubulus seminiferus pada perlakuan dengan pemberian Medroxy Progesterone Acetate, testosteron propionat maupun kombinasi keduanya dan ada perbedaan yang nyata ( $p < 0,05$ ) pada perubahan diameter tubulus seminiferus baik pada perlakuan Medroxy Progesterone Acetate, testosteron propionat maupun kombinasi keduanya pada waktu seks yang berbeda.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Berkat Rahmat Tuhan Yang Maha Esa, tulisan ini pada akhirnya dapat diselesaikan. Tulisan ini merupakan salah satu syarat untuk menempuh ujian dokter hewan pada Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

Pada kesempatan ini penulis tidak lupa menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat : Bapak drh. Mas'ud Hariadi M. Phil, sebagai pembimbing pertama serta bapak Dr.drh. Ismudiono. M.S. sebagai pembimbing kedua yang telah rela menyediakan waktu, tenaga serta memberi bimbingan, petunjuk dan saran-saran yang sangat bermanfaat juga untuk segala fasilitas yang diberikan dalam penyusunan tulisan ini.

Penulis juga tak lupa mengucapkan terima kasih kepada Bapak Dekan beserta seluruh staf pengajar Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya, yang telah membimbing dan mendidik penulis selama menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

Demikian juga kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang dengan segala keikhlasannya telah banyak membantu penulis hingga selesainya tulisan ini, semoga Tuhan Yang Maha Esa melimpahkan rahmat atas budi baik dan jasa beliau.

Semoga tulisan ini bermanfaat bagi perkembangan Ilmu Kedokteran Hewan pada umumnya dan Ilmu Reproduksi serta Patologi Hewan pada khususnya. Demikian pula bagi yang membaca dan memerlukannya.

## DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL .....	iii
DAFTAR GAMBAR .....	iv
DAFTAR LAMPIRAN .....	v
I. PENDAHULUAN .....	1
II. TINJAUAN PUSTAKA .....	5
Medroxy Progesterone Acetate .....	5
Testosteron .....	10
Kombinasi Medroxy Progesterone Acetate dan testosteron .....	13
Testes .....	15
III. MATERI DAN METODE .....	20
Waktu dan tempat Penelitian .....	20
Materi Penelitian .....	20
Metode Penelitian .....	22
Parameter yang Dianati .....	24
Analisis Data .....	25
IV. HASIL PENELITIAN .....	26
Berat Badan .....	26
Tebal Epitel Tubulus Seminiferus .....	28
Diameter Tubulus Seminiferus .....	30
V. PEMBAHASAN .....	35
VI. KESIMPULAN DAN SARAN .....	42
RINGKASAN .....	44
DAFTAR PUSTAKA .....	46

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Cara pemberian obat .....	23
2. Hasil rata-rata pertambahan berat badan, simpangan baku pada awal dan akhir penelitian dari kelompok kontrol dan perlakuan .....	27
3. Rataan dan simpangan baku, pertambahan berat badan mencit (gram) .....	27
4. Hasil rata-rata pengukuran tebal epitel tubulus seminiferus testes mencit pada kelompok kontrol dan perlakuan (mili mikron) .....	29
5. Rataan dan simpangan baku, perubahan tebal epitel tubulus seminiferus dari testes mencit (mili mikron) .....	28
6. Hasil rata-rata pengukuran diameter tubulus seminiferus testes mencit pada kelompok kontrol dan perlakuan (mili mikron) .....	31
7. Rataan dan simpangan baku, perubahan diameter tubulus seminiferus dari testes mencit (mili mikron) .....	32



## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Susunan kimia Medroxy Progesterone Acetate (Anonimus, 1977 ; Aviado, 1972 dan Vecchio, 1976) .....	5
2. Susunan kimia testosteron (Partodihardjo, 1980) .....	11
3. Susunan kimia Testosteron Propionat (Aviado, 1972) .....	11
4. Irisan melintang testes mencit kelompok kontrol pada waktu seks hari ke 105 (aob2), dengan pewarnaan H.E. (10 x 10) .....	33
5. Irisan melintang testes mencit kelompok Medroxy Progesterone Aceate 0,08 mg pada waktu seks hari ke 105 (alb2), dengan pewarnaan H.E. (10 x 10) .....	33
6. Irisan melintang testes mencit kelompok testosteron propionat 0,02 mg pada waktu seks hari ke 105 (a2b2), dengan pewarnaan H.E. (10 x 10) .....	34
7. Irisan melintang testes mencit kelompok Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg + testosteron propionat 0,02 mg pada waktu hari ke 105 (a3b2) dengan pewarnaan H.E. (10 x 10) ....	34

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Hasil penimbangan berat badan mencit yang diberi Medroxy Progesterone Acetate, testosteron propionat dan kombinasinya yang diperiksa pada hari ke 35, 70 dan 105 dalam gram .....	50
2. Hasil rata-rata dari selisih berat badan awal dan akhir dari kelompok kontrol (a0b0) sampai kelompok kombinasi (a3b2) dalam gram .....	51
3. Evaluasi statistik berat badan mencit .....	52
4. Hasil rata-rata pengukuran tebal epitel tubulus seminiferus testes mencit dari kelompok kontrol sampai kelompok kombinasi dalam mili mikron .....	54
5. Evaluasi statistik tebal epitel tubulus seminiferus dari testes mencit .....	55
6. Hasil rata-rata pengukuran diameter tubulus seminiferus testes mencit dari kelompok kontrol sampai kelompok kombinasi pada waktu seks ke 35, 70 dan 105 hari .....	57
7. Evaluasi statistik diameter tubulus seminiferus dari testes mencit .....	58

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### Latar Belakang Permasalahan

Dalam usaha menekan kesuburan perkawinan dalam rangka membentuk keluarga kecil dan menghindari peledakan penduduk, maka berbagai cara kontrasepsi dipergunakan. Peranan sarana kontrasepsi suntikan semakin meningkat dan bertambah luas penggunaannya, baik di kalangan kedokteran manusia maupun pada bidang kedokteran hewan dewasa ini.

Kontrasepsi suntikan telah mulai dikembangkan sejak tahun 1950. Sejak penemuan Pincus mengenai progesteron sintetik sebagai sarana penghambat ovulasi (Soebroto, 1976).

Menurut Kan (1963) yang dikutip oleh Soebroto (1976) menemukan bahwa senyawa ester dari progesteron dapat memberikan efek kerja lama dalam tubuh. Ikatan ini dikenal sebagai ester dari Norethindrone dan Norethindrone enanthate, kemudian oleh Upjohn Company dikembangkan dan dikenal sekarang sebagai : Depo - Medroxy - Progesterone - Acetate (D.M.P.A.).

Keuntungan penggunaan Medroxy Progesterone Acetate pada kontrasepsi anjing dan kucing pemakaiannya praktis, yaitu diberikan setiap tiga bulan sekali dengan cara suntikan intramuskular. Pada manusia selain dipakai sebagai

kontrasepsi, dapat juga dipakai untuk pengobatan abortus habitualis, pubertas terlalu dini dan karsinoma endometrium (Kupperman dan Epstein, 1962; Anderson, 1972).

Penakaian kontrasepsi pada wanita berkembang sangat cepat, sebaliknya pada pria perkembangannya sangat lambat. Hal ini didukung dengan kenyataan bahwa hampir semua alat kontrasepsi yang tersedia adalah untuk wanita. Pada umumnya kaum pria enggan dijadikan sebagai subyek dari keluarga berencana karena takut pada efek sampingnya seperti halnya berkurangnya libido, hal inilah yang menjadi faktor penghambatnya (Marina dan Moeloek, 1982; Pangestuhadi, 1988).

Penggunaan kontrasepsi pada laki-laki bertujuan untuk mencapai suatu keadaan azoospermia atau ejakulasi yang infertil bila sewaktu-waktu ingin berkontak kelamin.

Hormon kontrasepsi yang dapat digunakan oleh laki-laki adalah progesteron yang berfungsi untuk menahan fungsi testis memproduksi sel mani. Untuk menghindari efek sampingnya biasanya pemberiannya dikombinasikan dengan androgen dalam bentuk testosteron yang telah diketahui fungsinya yaitu menghambat sekresi Luteinizing Hormone (LH) dan Folicle Stimulating Hormone (FSH) (Marina dan Moeloek, 1982).

### Permasalahan

Memperhatikan jumlah penduduk Indonesia yang semakin meningkat, maka selayaknya perlu dikembangkan penggunaan Medroxy Progesterone Acetate sebagai media kontrasepsi (Anonimus, 1977). Pada manusia beberapa laporan menyebutkan bahwa pemberian Medroxy Progesteron Acetate mempunyai efek meningkatkan berat badan atau kecenderungan untuk menjadi gemuk.

Leiman (1972) mengemukakan bahwa dari 816 orang pasiennya yang ber-KB dengan menggunakan suntikan Medroxy Progesterone Acetate, terdapat sebanyak 66 % pasiennya yang mengalami kenaikan berat badan, yaitu rata-rata sebesar 1,9 kg. Demikian juga dengan testosteron, merupakan hormon androgen yang diantaranya mempunyai fungsi sebagai protein anabolik yaitu mempunyai daya menahan nitrogen di dalam badan sehingga terjadi pertambahan berat badan karena adanya pertambahan protein (Partodiharjo, 1980).

### Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini untuk mengamati peningkatan berat badan dan perubahan tebal epitel serta diameter tubulus seminiferus pada mencit jantan, setelah penyuntikan dengan testosteron propionat, Medroxy Progesterone Acetate atau kombinasi keduanya pada waktu seks yang berbeda.

### Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat melengkapi informasi yang telah ada tentang pengaruh Medroxy Progesterone Acetate dan testosteron propionat terhadap pertambahan berat badan pada mencit jantan serta terhadap perubahan tebal epitel dan diameter tubulus seminiferus. Sehingga dari informasi ini nantinya dapat digunakan sebagai masukan guna menentukan langkah selanjutnya dalam pemanfaatan Medroxy Progesterone Acetate dan testosteron propionat baik di bidang kedokteran manusia maupun kedokteran hewan.

### Hipotesis Penelitian

Pada penelitian ini diajukan hipotesis sebagai berikut: Penyuntikan dengan testosteron propionat, Medroxy Progesterone Acetate serta kombinasi antara testosteron propionat dengan Medroxy Progesterone Acetate berpengaruh terhadap berat badan mencit serta terhadap tebal epitel dan diameter tubulus seminiferus dari mencit.

## BAB II

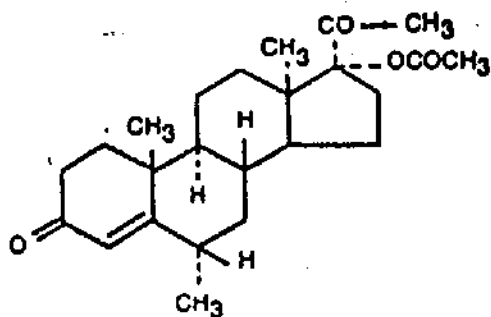
### TINJAUAN PUSTAKA

#### Medroxy Progesterone Acetate

##### Struktur kimia

Medroxy Progesterone Acetate termasuk kelompok hormon steroid yang susunan kimianya adalah 6-metil-17-asetoksi-progesteron. Sedangkan nama lain dari Medroxy Progesterone Acetate adalah Depo Clinovir, Provera, Depo Prodasone, Depo Progevera, Depo Medroxy Progesterone Acetate (DMPA), Anovulin, Depo Promone, Perlutex, Suprestal (Eigenmann, 1980; Vecchio, 1976).

Medroxy Progesterone Acetate termasuk kelompok hormon steroid yang kandungan utama kimianya adalah Medroxy Progesterone Acetate. Bahan kimiawi ini kelarutannya dalam air kurang dari 1 mg/ml. Titik lelehnya dicapai pada temperatur 206 - 209 °C, berat molekulnya 386,50, dalam perdagangan berbentuk suspensi dengan konsentrasi 50, 100, 150 dan 400 mg/ml (Vecchio, 1976).



Gambar 1. Susunan kimia Medroxy Progesterone Acetate (Anonimus, 1977 ; Aviado, 1972 ; Vecchio 1976).

### Absorpsi dan Distribusi di dalam tubuh

Medroxy Progesterone Acetate setelah disuntikkan secara intramuskular akan membentuk depot di tempat penyuntikan dan sedikit demi sedikit kemudian diserap ke dalam pembuluh darah. Di dalam hati, Medroxy Progesterone Acetate dimetabolisir menjadi senyawa yang mudah diekskresikan dalam bentuk pregnandiol. Kemudian metabolit ini dibawa ke saluran pencernaan melalui saluran empedu dan selanjutnya dikeluarkan bersama-sama feses dan urine (Pincus, 1965; Vecchio 1976; Anonimus, 1977).

Zeinbelman yang dikutip oleh Sarmanu (1982) menyatakan bahwa 126 hari sesudah menyuntikkan MPA pada sapi dengan dosis 500 mg, ternyata sisa obat sebanyak 15-46 % masih dapat ditemukan di tempat penyuntikan, sedangkan metabolitnya ditemukan di dalam tinja sebanyak 15,8 %. Namun menurut Thomas (1972) yang dikutip oleh Vecchio (1976) dengan memberikan MPA yang diciri dengan unsur radioaktif secara oral pada anjing, 32 jam kemudian metabolitnya ditemukan di dalam air seni sebanyak 50 %.

Medroxy Progesterone Acetate yang dilabel dengan unsur radioaktif dan disuntikkan secara intramuskular dengan dosis 100 mg/ekor pada anjing dapat menunda terjadinya birahi selama 225 hari. Tujuh bulan setelah penyuntikan, 0,2 % Medroxy Progesterone Acetate masih ada di tempat penyuntikan (Bryan, 1973).



Slaunwhite dan Sandberg (1964) memberikan Medroxy Progesterone Acetate Intravena pada manusia menyatakan bahwa obat tersebut dimetabolisir dan empat jam kemudian metabolitnya ditemukan di dalam air kemih sebanyak 33 %.

Mekanisme kerja Medroxy Progesterone Acetate untuk kontrasepsi ada tiga macam yaitu mencegah ovulasi, menghambat pergerakan spermatozoa dan mempengaruhi Endometrium (Vecchio, 1976 ; Sarmanu, 1985).

Pencegahan terjadinya ovulasi diakibatkan oleh meningkatnya kadar progesteron dalam darah, sehingga menghambat sekresi gonadotropin oleh kelenjar hipofisis anterior (Ganong, 1983; Mc Donald, 1975). Mishel (1976) yang dikutip oleh Sarmanu (1982) menyuntikkan Medroxy Progesterone Acetate pada manusia dengan dosis 150 mg. Ternyata dosis ini menyebabkan hilangnya Luteinizing Hormon (LH), sedangkan konsentrasi FSH tidak terpengaruh.

Lebhetswar (1966) yang dikutip oleh Vecchio (1976) menyuntikkan Medroxy Progesterone Acetate pada tikus dengan dosis 12,5 mg/ekor dua kali seminggu selama lima minggu, ternyata mengakibatkan penurunan konsentrasi LH yang sangat nyata. Peneliti lain menyuntikkan Medroxy Progesterone Acetate pada manusia, ternyata suntikan ini dapat menurunkan konsentrasi LH sebanyak 65 % dan menurunkan konsentrasi FSH dalam darah sebesar 20 % (Vecchio, 1976).

Medroxy Progesterone Acetate yang disuntikkan intramuskular pada manusia dengan dosis 150 mg, ternyata dapat mencegah kehamilan selama tiga bulan. Pada dosis 300 mg dapat menunda terjadinya konsepsi selama enam bulan (Vecchio, 1976). Bryan (1973) yang memberikan Medroxy Progesterone Acetate pada kucing dan anjing dengan dosis 50 - 100 mg/ekor ternyata dapat mencegah terjadinya ovulasi selama tiga bulan.

Pengaruh Medroxy Progesterone Acetate pada endometrium menyebabkan menurunnya daya sekresi kelenjar uterus, sehingga implantasi tidak akan terjadi. Untuk mengaktifkan daya sekresi kelenjar endometrium diperlukan sensitivasi terlebih dahulu oleh hormon estrogen (Mc. Donald, 1975; Turner dan Bagnara, 1976).

Vecchio (1976) lebih lanjut melaporkan setelah mengalami ovariectomi, seorang pasien kemudian disuntik Medroxy Progesterone Acetate ternyata endometriumpnya beratrofi, sebaliknya apabila sebelum disuntik Medroxy Progesterone Acetate pasien memperoleh suntikan hormon estrogen lebih dulu, maka endometrium aktif menghasilkan sekresi. Sekresi endometrium ini ditandai oleh penebalan mucosa dan pengembangan kelenjarnya.

Pemberian Medroxy Progesterone Acetate menghambat pergerakan spermatozoa dari vagina ke dalam uterus, karena lendir serviks berubah menjadi kental dan lekat

(Vecchio, 1976). Mackay, Khoo dan Adam (1971), yang dikutip oleh Vecchio (1976) menyuntikkan Medroxy Progesterone Acetate pada manusia dengan dosis 300 mg setiap enam bulan, ternyata lendir serviks menjadi kental dan volumenya menurun. Sebelum disuntik, volume lendir serviks akseptor rata-rata berjumlah 187  $\mu$ l dan setelah penyuntikan hanya 16  $\mu$ l.

### **Pengaruh sampingan**

Pengaruh sampingan yang ditimbulkan oleh Medroxy Progesterone Acetate pada umumnya sebanding dengan dosis dan lama pemberiannya. Semakin tinggi dosis yang dipergunakan dan makin lama pemberiannya, pengaruh sampingannya semakin besar (Vecchio, 1976).

Pengaruh Medroxy Progesterone Acetate terhadap berat badan telah dilaporkan oleh Leiman (1972) yang menyatakan bahwa terdapat kenaikan berat badan rata-rata sebesar 1,9 kg pada 66 % dari 816 orang pasiennya yang menggunakan Medroxy Progesterone Acetate.

Vecchio (1976) mencatat kenaikan berat badan akseptor KB yang menggunakan Medroxy Progesterone Acetate rata-rata untuk tahun pertama 2,3 kg, untuk tahun kedua 3,8 kg dan 5,3 kg untuk tahun ketiga. Penyuntikan Medroxy Progesterone Acetate pada mencit yang dilaksanakan oleh Maryoto (1981), juga mempunyai pengaruh yang sangat nyata terhadap kenaikan berat badan.

Hasil penelitian Soebroto (1976) menunjukkan kenaikan berat badan rata-rata 1,27 kg untuk tahun pertama, 2,31 kg untuk tahun kedua dan 2,45 kg untuk tahun ketiga. Penelitian ini menggunakan 300 akseptor yang berkeluarga berencana dengan suntikan Medroxy Progesterone Acetate. Dosis yang diberikan 150 mg setiap bulan dan lama pemberiannya adalah sepuluh kali.

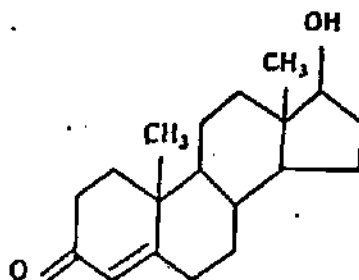
Turner dan Bagnara (1976) mengatakan bahwa berat badan para pemakai Medroxy Progesterone Acetate meningkat karena Medroxy Progesterone Acetate merupakan steroid yang mempunyai pengaruh anabolik terhadap metabolisme di dalam tubuh dan pemberiannya akan memudahkan perubahan karbohidrat menjadi lemak, sehingga terjadi peningkatan deposisi lemak tubuh, selain itu aktivitas fisik para pemakai Medroxy Progesterone Acetate cenderung menurun, maka pemakai Medroxy Progesterone Acetate cenderung menjadi gemuk.

### Testosteron

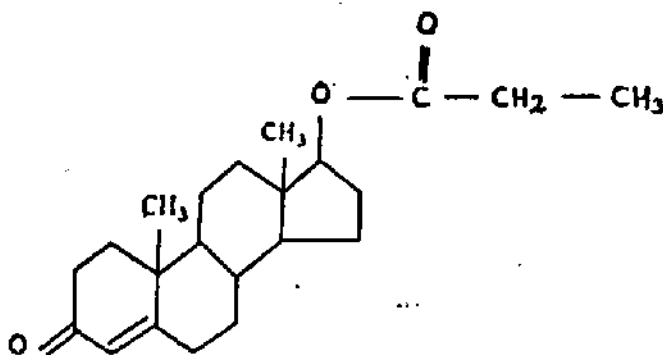
#### Struktur kimia

Hormon androgen yang terdapat di dalam tubuh ada empat macam, tetapi dari keempat macam tersebut yang memiliki potensi terbesar adalah testosteron (17 betha-hydroxy andros-4-en-3-one) dan dikatakan sebagai androgen utama, sedangkan yang lainnya merupakan metabolitnya (Partodihardjo, 1980).

Testosteron adalah hormon steroid yang rumus kimianya berciri 19 atom C dengan gugus OH pada posisi 17. Testosteron propionat USP (Pirandren) adalah bentuk ester dari testosteron yang mempunyai lama kerja lebih lama dari pada testosteron. Dosis yang dapat diterima adalah 25 mg diberikan secara intramuskular 2 - 4 kali setiap minggu (Aviado, 1972).



Gambar 2. Susunan kimia testosteron (Partodihardjo, 1980).



Gambar 3. Susunan kimia Testosteron Propionat (Aviado, 1972).

#### Distribusi di dalam tubuh.

Menurut Turner dan Bagnara (1976), pemberian hormon steroid secara oral atau intraperitoneal disalurkan melalui vena porta dan dibawa ke hati, hormon tersebut

segera dinaktifkan. Aktivitas yang lebih besar biasanya terlihat pada penyuntikan subkutan atau intramuskular, senyawa-senyawa tersebut dilepas perlahan-lahan dari lokasi suntikan dan diserap ke dalam sirkulasi umum.

Di dalam plasma darah pria normal mengandung 0,5 µg hormon testosteron per 100 ml plasma, sedangkan pada wanita normal kira-kira 0,1 µg per 100 ml plasma (Turner dan Bagnara, 1976 ; Ganong, 1983).

Testosteron bila disuntikkan akan diekskresikan ke dalam air kencing (Aviado, 1972). Penggunaan testosteron dalam dosis yang tinggi dapat menyebabkan penghambatan produksi hormon-hormon yang dihasilkan oleh kelenjar-kelenjar hipophysa anterior, melalui mekanisme umpan balik terhadap kelenjar tersebut. Tetapi penggunaan testosteron dalam dosis rendah masih meningkatkan spermatogenesis, karena mekanisme umpan balik negatif tidak terjadi (Hardjopranto, 1984).

Menurut Turner dan Bagnara (1976) testosteron di dalam sirkulasi terikat pada protein darah dan karenanya secara normal, tidak melintasi saringan glomeruli ginjal. Testosteron tidak disimpan di dalam tubuh namun segera dipakai atau dipecah menjadi androgen yang potensinya jauh lebih rendah, kemudian diekskresikan lewat air kencing terdapat sebagai sulfat dan glukoronid larut dalam air serta tidak memiliki aktifitas biologis.

### Kombinasi Medroxy Progesterone Acetate dan Testosteron

Progestin dan androgen dapat menghambat spermatogenesis melalui mekanisme umpan balik yang negatif pada hipotalamus (Hafez, 1980). Menurut Frick dkk (1976) yang dikutip oleh Hafez (1980), menyatakan bahwa progestin-progestin bertindak sebagai penghambat dari produksi spermatozoa akibat dari tekanannya pada sel leydig, dalam hal ini Testosteron eksogen dapat digunakan sebagai pengganti androgen yang berkurang.

Kragt (1974), menyatakan bahwa pemberian dosis optimum Testosteron propionat pada tikus jantan yang dikastrasi, adalah 40 ug/100 g BB/hari. Medroxy Progesterone Acetate (100 ug/100 g BB/hari), suatu steroid antigonadotropik, yang diberikan pada tikus jantan yang dikastrasi dapat menurunkan konsentrasi LH dan FSH plasma setelah selama 10 hari perlakuan. Testosteron propionat (40 ug/100 g BB/hari) pada tikus dapat mendorong pertumbuhan dan sekresi pada organ-organ asesorius dalam lima hari perlakuan. Efek tersebut masih terlihat meningkat setelah 10 hari perlakuan. Pada tikus-tikus yang dikastrasi, pemberian Medroxy Progesterone Acetate dapat menghambat berat organ asesorius dalam lima hari perlakuan dan penghambatan tidak bertambah setelah 10 hari kemudian. Suatu kombinasi Provera dan Testosteron propionat pada tikus putih jantan tidak nyata efeknya

terhadap berat organ-organ asesorius setelah 10 hari perlakuan, namun demikian berat testes dihambat secara nyata.

Melo dan Coutinho (1977), telah melaporkan bahwa pemberian 100 mg Medroxy Progesterone Acetate (MPA) dan 250 mg Testosteron enanthate (TE) pada 14 pasien pria setiap bulan, mengakibatkan 11 orang menjadi oligospermia atau aspermia setelah sembilan bulan perlakuan. Sedangkan Paulsen (1985) juga menemukan bahwa suatu kombinasi 200 mg Depo Medroxy Progesterone Acetate (DMPA) dengan 250 mg Testosteron Cypionat (TC), yang diberikan sebulan sekali, mengakibatkan 565 dari pria yang diteliti menjadi aspermia dalam waktu enam sampai 15 minggu.

Pemberian kombinasi Methyltestosteron dengan Medroxy Progesterone Acetate secara peroral akan dapat mengakibatkan oligospermia pada beberapa pria dan tidak seorangpun menjadi aspermia (Paulsen, 1985). Sedangkan menurut Lee (1979) yang dikutip oleh Paulsen (1985), pemberian Depo Medroxy Progesterone Acetate (DMPA) 200 mg atau 400 mg ditambah Testosteron Cypionat (TC) 200 mg atau 400 mg dalam waktu satu bulan telah mengakibatkan 80 % dari akseptor menjadi oligospermia atau aspermia.



## Testes

### Gambaran umum testes

Testes sebagai alat reproduksi primer pada mamalia terdapat sepasang, bentuknya bulat telur atau lonjong dan secara normal berada di dalam kantong. Pada golongan pemakan segala (omnivora), carnivora dan primata testes secara permanen menetap di dalam kantong scrotum, sedangkan pada golongan rodensia testes dapat dengan mudah berpindah-pindah dari dalam kantong scrotum ke dalam rongga perut. Hal ini terjadi pada musim kawin dimana testes berada dalam kantong scrotum (Hafez, 1970: Partodihardjo, 1980).

Testes mempunyai dua fungsi, pertama sebagai organ reproduksi dan yang kedua sebagai organ endokrinologi. Sebagai organ reproduksi testes menghasilkan sel-sel kelamin jantan di dalam tubuli seminiferi atas pengaruh Follicle Stimulating Hormon (FSH), sedangkan sebagai organ endokrinologi testes menghasilkan hormon testosteron (oleh sel interstitial) atas pengaruh Interstitial Cell Stimulating Hormone (ICSH). Hormon FSH dan ICSH termasuk hormon gonadotropin yang dihasilkan oleh lobus anterior dari kelenjar hipofisis (Hafez, 1970; Toelihere, 1981).

Testes dapat menggantung di dalam kantong scrotum secara bebas dengan bantuan corda spermatica, yang di

dalamnya mengandung ductus deferens, pembuluh darah dan syaraf. Pada keadaan normal, kedua testes sama besar, mempunyai konsistensi kenyal tetapi tidak keras, dan dapat dengan bebas bergerak ke atas dan ke bawah scrotum (Junqueira dkk, 1977). Berat dan ukuran testes sangat bervariasi, hal ini sangat tergantung dari umur, berat badan individu dan kondisi makanan (Partodiharjo, 1980: Toelihere, 1981).

### Histologi dari testes

Secara histologis masa testes dibungkus oleh tunika albugenia, yaitu suatu lapisan putih tebal terdiri dari jaringan ikat padat serabut-serabut otot/urat daging licin. Tunika ini mempunyai penebalan bagian posterior yang disebut mediastinum testes. Dari mediastinum ini dilepaskan sekat-sekat berupa selaput tipis yang disebut septula testes. Septula testes ini tidak utuh bentuknya sehingga sering kali terbentuknya hubungan antara lobulus-lobulus. Masing-masing lobulus terdiri dari gelungan-gelungan yang panjang yang disebut tubulus seminiferus (Junqueira dan Carneiro, 1977 ; Toelihere, 1981).

Puncak masing-masing lobulus dari tubulus seminiferus melewati tubuli rekti, yang merupakan bagian dari sistim duktus ekskretorius, kemudian membelok dan masuk ke rete testes (Bloom dan Fawcett, 1970).

Sedangkan menurut Clearmont dan Claire Huckins (1961) yang telah meneliti perjalanan dari suatu tubuli seminiferi dari testes tikus putih. Dikatakannya setelah meninggalkan rete testes, suatu tubuli seminiferous berjalan ke arah caudal sampai jarak tertentu, kemudian ia berbalik pada suatu belokan yang mirip bentuk jepitan rambut, untuk kemudian berjalan ke arah cranial lagi. Demikian seterusnya tubulus itu berjalan bolak-balik ke caudal dan cranial, sehingga membentuk suatu lekukan yang teratur dalam jumlah yang sangat banyak sampai akhirnya kembali bermuara ke rete testes lagi.

Bagian-bagian tubulus di antara dua "belokan jepit rambut" membentuk apa yang disebut Long Limbs. Long Limbs ini berjalan kurang lebih paralel satu dengan yang lain, sedemikian rupa sehingga tersusunlah sebuah pagar (Palisade like arrangement). "pagar" tersebut tersusun melingkar di dalam testes. Belokan jepit rambut yang cranial letaknya lebih dekat pada tunika albugenia dibanding belokan yang caudal, sedemikian rupa sehingga circular palisade tidak betul-betul sejajar dengan axis testes, tetapi agak condong dan membentuk sudut dengan axis tersebut (Clearmont dan Claire Huckins, 1961).

Ruangan di antara tubulus seminiferus dalam testes terisi oleh penimbunan jaringan ikat, kapiler-kapiler darah dan jala-jala pembuluh limfe. Jaringan ikat ini

adalah jaringan interstitial, yang terdiri dari berbagai jenis sel seperti sel fibroblas, sel mesenkim, macrophage dan sel interstitial (sel Leydig). Sel Leydig merupakan bagian dari sistim endokrin dari testes karena menghasilkan hormon testosteron, yang bertanggung jawab atas perkembangan sifat kelamin sekunder (Junqueira dan Carneiro, 1977 ; Toelihere, 1981).

Pada potongan melintang testes tampaklah bentukan tubulus yang banyak sekali. Dinding tubulus seminiferus terdiri dari tiga lapisan dari luar ke dalam yaitu tunika propia yang terdiri dari jaringan fibro elastik, lamina basalis dan lapisan epitelium (Copenhaver dkk, 1978). Lapisan tunika propia yang paling dalam terdiri atas sel-sel mieloid, menyerupai epitel berlapis yang menunjukkan sifat otot polos, sehingga kontraksi lapisan ini berfungsi sebagai alat pengangkut sel mani dari tubulus ke epididymis (Junqueira dan Carneiro, 1977).

Menurut Copenhaver (1978) yang dikutip oleh Budi Utomo (1985), diameter dari tubulus seminiferus pada manusia rata-rata 150-250 mikron, sedangkan panjang tiap-tiap kelokan sekitar 30-70 cm, sehingga panjang seluruh tubulus seminiferus dalam satu lobulus adalah 250 m.

Tubulus seminiferus di bagian luarnya diliputi oleh suatu jaringan ikat khusus, yang mengandung banyak serabut jaringan ikat, fibroblas pipih dan beberapa sel

otot polos (penting untuk kontraksinya). Di sebelah dalam tubulus seminiferus ini terdapat sejenis epithelium khusus yang kompleks (berlapis kuboid), yang selalu berubah-ubah. Epithelium ini duduk pada suatu lamina basalis pipih. Pada dasarnya epithel seminiferus ini dapat dibagi menjadi dua kelompok sel, yaitu : sel-sel germinal yang terdiri dari sel-sel spermatogenik dan sel-sel penyokong yang terdiri dari sel-sel sertoli, yang berfungsi antara lain memberi makan pada sel-sel germinal. Sel-sel germinal jumlahnya jauh lebih banyak dan melalui proliferasi dan differensiasi yang kompleks, sampai akhirnya membentuk apa yang disebut spermatozoa (Ferdinandus, 1980).

### BAB III

#### MATERI DAN METODE

##### Waktu dan Tempat Penelitian

###### **Waktu penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan selama 105 hari dimulai tanggal 1 Agustus 1990 dan berakhir tanggal 13 Nopember 1990. Pada tanggal 28 Nopember 1990 sampai tanggal 30 Nopember 1990 dilakukan pemeriksaan preparat histologi dengan mikroskop.

###### **Tempat penelitian**

Tempat dilaksanakannya penelitian ini yaitu di kandang hewan percobaan, jurusan Reproduksi dan Kebidanan Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga Surabaya. Sedangkan pembuatan preparat histologis dilakukan pada Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga Surabaya.

##### Materi Penelitian

###### **Hewan percobaan**

Penelitian ini menggunakan 48 ekor mencit jantan dewasa berumur delapan minggu. Mencit-mencit tersebut diperoleh dari Pusat Veterinaria Farma Surabaya (PUSVETHA) sejak berumur enam minggu.

### Bahan penelitian

Bahan-bahan yang diperlukan pada penelitian ini adalah sebagai berikut : Medroxy Progesterone Acetate, testosteron propionat, testes, larutan chloroform untuk membunuh mencit sebelum pengambilan testes dilakukan, formalin 10 % beserta dengan tempatnya untuk masing-masing testis, minyak jagung, aquadest pro injection, aquadestilata, NaCl fisiologis, alkohol 70 % serta kapas, bahan untuk proses dehidrasi dan clearing yaitu : alkohol 70 %, 80 %, 95 %, 96 %, alkohol absolut I, II, III, xylol I dan II, bahan untuk pewarnaan Hematoxylin eosin (HE) yaitu : xylol I, II, alkohol absolut I, II, alkohol 96 %, 80 %, 70 %, air kran, zat warna Harris, acid alkohol, amoniak, aquadest dan zat warna Eosin.

### Alat penelitian

Alat penelitian yang digunakan adalah : Kandang yang berupa bak plastik yang berukuran 20x20x18 cm yang terdiri dari 48 ruang/kandang, tempat untuk pakan dan minum terbuat dari pots obat, disposable terumo syringe 1 ml, 5 ml, dan 10 ml, tabung reaksi steril untuk tempat obat yang telah diencerkan, pinset, scalpel, gunting, meja papan, sarung tangan. Timbangan merk Sartorius, alat dokumentasi (kamera dan satu rol film negatif), alat dehidrasi, mikrotome, hot plate, obyek glass dan cover

glass serta tempat pewarnaan. Mikroskop merk Leitz Wetzlar dan alat tulis.

### Metode Penelitian

#### **Persiapan**

Empat puluh delapan ekor mencit jantan dikurung dalam kandang yang ditentukan secara acak. Rancangan percobaan yang dipergunakan adalah rancangan acak lengkap pola faktorial  $4 \times 3$ , ada dua faktor yang diberikan pada mencit dengan empat ulangan. Faktor pertama adalah jenis obat (a) terdiri dari empat jenis obat yaitu  $a_0$  (NaCl fisiologis) sebagai kontrol,  $a_1$  (Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg),  $a_2$  (testosteron propionat 0,02 mg),  $a_3$  (Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg + testosteron propionat 0,02 mg). Faktor kedua adalah lama waktu seksi (b) terdiri dari tiga waktu seksi yaitu  $b_0$  (35 hari),  $b_1$  (70 hari),  $b_2$  (105 hari). Jadi ada 12 kombinasi perlakuan sebagai berikut :  $a_0b_0$ ,  $a_0b_1$ ,  $a_0b_2$ ,  $a_1b_0$ ,  $a_1b_1$ ,  $a_1b_2$ ,  $a_2b_0$ ,  $a_2b_1$ ,  $a_2b_2$ ,  $a_3b_0$ ,  $a_3b_1$ ,  $a_3b_2$ .

#### **Pakan, minuman dan cara pemberiannya**

Sebagai pakan binatang percobaan digunakan pakan ayam komersial diberikan secara ad libitum, demikian juga air minumnya.



### Pemberian testosteron propionat dan Medroxy Progesterone Acetate

Sebelum diberi perlakuan, mencit-mencit tersebut ditimbang berat badannya, demikian juga pada saat akan dilakukan seksi. Cara pemberian obat, lihat tabel 1.

Tabel 1.

Waktu seksi (hari)	Perlakuan ( mg )			
	NaCl Phis. 0,08 (a <sub>0</sub> )	M.P.A 0,08 (a <sub>1</sub> )	T.P. 0,02 (a <sub>2</sub> )	M.P.A + T.P 0,08 + 0,02 (a <sub>3</sub> )
35 (b <sub>0</sub> )	4 ekor	4 ekor	4 ekor	4 ekor
70 (b <sub>1</sub> )	4 ekor	4 ekor	4 ekor	4 ekor
105 (b <sub>2</sub> )	4 ekor	4 ekor	4 ekor	4 ekor

Sebanyak 48 ekor mencit dikelompokkan menjadi empat kelompok. Kelompok I digunakan sebagai kontrol dengan memberi NaCl Physiologis 0,08 mg dengan interval tiga hari sekali, selama 35 hari. Kelompok II diberi Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg dosis tunggal. Kelompok III diberi testosteron propionat 0,02 mg tiga hari sekali, selama 35 hari. Kelompok IV kombinasi perlakuan kelompok II dan III. Dari masing-masing kelompok dibagi menjadi tiga, tiap sub kelompok diseksi pada hari 35, 70 dan 105 hari. Kemudian mencit-mencit dibunuh dengan chloroform dan dilakukan seksi. Testes

yang sudah dipisahkan dimasukkan ke dalam pots obat yang berisi formalin 10 %, untuk dibuat persediaan preparat histologis menurut Anonimous (1957) dengan pewarnaan metode Harris.

#### Parameter yang diamati.

Parameter yang diamati pada penelitian ini yaitu : penambahan berat badan, tebal epitel dan diameter tubulus seminiferus. Untuk memeriksa tebal epitel dan diameter tubulus seminiferus digunakan mikroskop yang mempunyai mikrometer, dimana setiap kotak berukuran 16,8  $\mu\text{m}$  untuk penghitungan diameter tubulus seminiferus dan ketebalan epitel germinal. Jadi ukuran diameter tubulus seminiferus dan ketebalan epitel germinal adalah merupakan banyaknya kotak yang terbaca dikalikan dengan 16,8  $\mu\text{m}$ . Cara pengukuran diameter tubulus seminiferus seperti yang telah dilakukan oleh Lothar Weissbach dan Bernhard I Bach (1976), yaitu dengan mengukur jarak antara dua titik yang berseberangan pada garis tengahnya, dimana titik-titik tersebut berada pada batas antara Basement membrane dan sel-sel Epitel germinal. Pengukuran tebal epitel tubulus seminiferus juga mulai dari titik itu sampai ke permukaan lumen. Sedangkan untuk pengambilan sampel tubulus seminiferus, kalau bisa diambil yang terpotong tegak lurus 10 buah untuk masing-masing mencit, untuk pengukuran tebal epitel dan diameter. Dilakukan seksi

setiap 35 hari sebab siklus spermatogenesis menciit 34,5 hari (Hafez, 1970).

#### Analisis data

Data yang diperoleh dari hasil penelitian ini diolah secara statistik dengan menggunakan analisis varian (Steel dan Torrie, 1980). Apabila hasil analisis statistik dengan analisis varian terdapat perbedaan, dilanjutkan dengan uji jarak Duncan yaitu menurut Steel dan Torrie (1980).

## BAB IV

## HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh Medroxy Progesterone Acetate dan testosteron propionat terhadap pertambahan berat badan, tebal epitel serta diameter tubulus seminiferus pada waktu seksu yang berbeda dari testes pada 48 ekor mencit jantan, umur delapan minggu dengan berat badan antara 25 sampai 35 gram. Hasil penelitian tersebut akan diuraikan pada beberapa sub bab di bawah dengan beberapa data yang disajikan dalam bentuk tabel seperti terlihat pada halaman berikut.

Berat Badan.

Peningkatan/pertambahan berat badan rata-rata pada mencit jantan ini dapat dilihat pada tabel 2. Berdasarkan analisis ragam pertambahan berat badan menunjukkan perbedaan yang sangat nyata ( $p \leq 0,01$ ) pada kelompok yang diberi perlakuan dengan Medroxy Progesterone Acetate, testosteron propionat maupun kombinasinya pada interval seksu 35 hari, 70 hari dan 105 hari (Lampiran III). Tabel 3 menunjukkan nilai rata-rata dan simpangan baku pertambahan berat badan mencit pada kelompok interaksi antara perlakuan jenis obat dan lama waktu seksu.

Tabel 2 : Hasil rata-rata pertambahan berat badan, simpangan baku pada awal dan akhir penelitian dari Kelompok Kontrol dan perlakuan (gram).

Kontrol/Perlakuan	Rataan (Y)	Simpangan Baku (SD)
a <sub>0</sub> b <sub>0</sub>	1,6322	0,8080
a <sub>0</sub> b <sub>1</sub>	3,3453	0,1112
a <sub>0</sub> b <sub>2</sub>	9,9100	0,1661
a <sub>1</sub> b <sub>0</sub>	2,3662	0,1643
a <sub>1</sub> b <sub>1</sub>	1,7452	0,8349
a <sub>1</sub> b <sub>2</sub>	9,9322	0,8837
a <sub>2</sub> b <sub>0</sub>	1,4433	0,2440
a <sub>2</sub> b <sub>1</sub>	4,6096	0,7579
a <sub>2</sub> b <sub>2</sub>	15,9704	0,7511
a <sub>3</sub> b <sub>0</sub>	2,9539	0,3501
a <sub>3</sub> b <sub>1</sub>	2,6420	0,9846
a <sub>3</sub> b <sub>2</sub>	12,3740	0,6354

Tabel 3 : Rataan dan simpangan baku, pertambahan berat badan mencit (gram).

Perlakuan Kombinasi	Pertambahan Berat Badan Rataan ± (SD)		
a <sub>2</sub> b <sub>2</sub>	63,8814	a	± 0,7511
a <sub>3</sub> b <sub>2</sub>	49,4958	b	± 0,6354
a <sub>1</sub> b <sub>2</sub>	39,7288	c	± 0,8837
a <sub>0</sub> b <sub>2</sub>	39,6398	c	± 0,0661
a <sub>2</sub> b <sub>1</sub>	18,4384	d	± 0,7511
a <sub>0</sub> b <sub>1</sub>	13,3810	e	± 0,1112
a <sub>3</sub> b <sub>0</sub>	11,8155	ef	± 0,3501
a <sub>3</sub> b <sub>1</sub>	10,5681	fg	± 0,9846
a <sub>1</sub> b <sub>0</sub>	9,4647	g	± 0,1643
a <sub>1</sub> b <sub>1</sub>	6,9807	h	± 0,8349
a <sub>0</sub> b <sub>0</sub>	6,5286	h	± 0,8080
a <sub>2</sub> b <sub>0</sub>	5,7732	h	± 0,2440

Notasi huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang sangat nyata ( $p \leq 0,01$ ) berdasarkan uji jarak Duncan.

Uji selanjutnya dengan uji jarak Duncan (Tabel 3) didapatkan bahwa kelompok mencit yang diberi perlakuan

testosteron propionat 0,02 mg pada waktu seks ke 105 hari mempunyai hasil rata-rata tertinggi yaitu 63,8814 gram, sedangkan yang menunjukkan hasil terendah adalah kelompok mencit yang diberi perlakuan Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg pada waktu seks ke 70, kelompok kontrol (NaCl fisiologis) pada waktu seks ke 35 dan kelompok testosteron propionat 0,02 mg pada seks ke 35.

#### Tebal Epitel Tubulus Seminiferus

Hasil pengukuran tebal epitel tubulus seminiferus dari testes mencit dapat dilihat pada Lampiran IV. Berdasarkan analisis statistik ragam terdapat pengaruh yang sangat nyata ( $p \leq 0,01$ ), pada semua perlakuan Medroxy Progesterone Acetate, testosteron propionat maupun kombinasi Medroxy Progesterone Acetate dan testosteron propionat baik pada waktu seks ke 35, ke 70 dan ke 105 terhadap tebal epitel tubulus seminiferus (Lampiran V) juga berbeda sangat nyata ( $p \leq 0,01$ ) pada perlakuan interaksi antara jenis obat dengan lama waktu seks. Tabel 4 menunjukkan hasil rata-rata pengukuran tebal epitel tubulus seminiferus testes mencit, sedangkan tabel 5 menunjukkan nilai rata-rata dan simpangan baku perubahan tebal epitel tubulus seminiferus testes mencit pada kelompok interaksi Medroxy Progesterone Acetate, testosteron propionat dan kombinasinya pada waktu seks ke 35, 70, 105 hari.

Tabel 4 : Hasil rata-rata pengukuran tebal epitel tubulus seminiferus testes mencit pada Kelompok Kontrol dan perlakuan (mili mikron).

Kontrol/Perlakuan	Rataan (Y)	Simpangan Baku (SD)
a <sub>0</sub> b <sub>0</sub>	67,6200	2,1730
a <sub>0</sub> b <sub>1</sub>	51,9885	3,7429
a <sub>0</sub> b <sub>2</sub>	49,4635	2,0002
a <sub>1</sub> b <sub>0</sub>	52,3341	0,6425
a <sub>1</sub> b <sub>1</sub>	50,1200	5,7286
a <sub>1</sub> b <sub>2</sub>	36,4370	2,3594
a <sub>2</sub> b <sub>0</sub>	47,8000	1,7176
a <sub>2</sub> b <sub>1</sub>	46,7878	1,9432
a <sub>2</sub> b <sub>2</sub>	42,1665	2,7251
a <sub>3</sub> b <sub>0</sub>	44,2960	4,2569
a <sub>3</sub> b <sub>1</sub>	40,6125	0,6434
a <sub>3</sub> b <sub>2</sub>	40,3965	0,8138

Tabel 5 : Rataan dan simpangan baku, perubahan tebal epitel tubulus seminiferus dari testes mencit (mili mikron).

Perlakuan Kombinasi	Perubahan Tebal Epitel Rataan ± (SD)		
a <sub>0</sub> b <sub>0</sub>	67,6200	a	± 2,1730
a <sub>1</sub> b <sub>0</sub>	52,3341	b	± 0,6425
a <sub>0</sub> b <sub>1</sub>	51,9885	bc	± 3,7429
a <sub>1</sub> b <sub>1</sub>	50,1200	bc	± 5,7286
a <sub>2</sub> b <sub>0</sub>	47,8000	bcd	± 1,7176
a <sub>0</sub> b <sub>2</sub>	49,4635	bcde	± 2,0002
a <sub>2</sub> b <sub>1</sub>	46,7878	bcde	± 1,9432
a <sub>3</sub> b <sub>0</sub>	44,2960	cde	± 4,2569
a <sub>2</sub> b <sub>2</sub>	42,1665	def	± 2,7251
a <sub>3</sub> b <sub>1</sub>	40,6125	def	± 0,6434
a <sub>3</sub> b <sub>2</sub>	40,3965	ef	± 0,8138
a <sub>1</sub> b <sub>2</sub>	36,4370	f	± 2,3594

Notasi huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang sangat nyata ( $p \leq 0,01$ ) berdasarkan uji jarak Duncan.

Uji statistik selanjutnya terhadap tebal epitel tubulus seminiferus dari testes mencit adalah uji jarak Duncan dan hasilnya terlihat pada tabel 5, didapatkan bahwa kelompok mencit yang diberi perlakuan NaCl fisiologis (kontrol) pada seksu hari ke 35 adalah yang tertinggi yaitu 67,62 mili mikron dan berbeda sangat nyata ( $p \leq 0,01$ ) sedangkan kelompok mencit yang diberi perlakuan Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg pada waktu seksu ke 105 mempunyai rata-rata terendah yaitu 36,4370 mili mikron (gambar 5).

#### Diameter Tubulus Seminiferus

Hasil pengukuran diameter tubulus seminiferus dari testes mencit dapat dilihat pada Lampiran VI. Berdasarkan analisis statistik ragam terdapat pengaruh sangat nyata ( $p \leq 0,01$ ), pada semua perlakuan baik testosteron propionat, Medroxy Progesterone Acetate maupun kombinasi keduanya pada waktu seksu ke 35, 70, 105 hari terhadap diameter tubulus seminiferus (Lampiran VI) menunjukkan perbedaan yang nyata pada perlakuan interaksi antara perlakuan jenis obat dengan interval waktu seksu. Tabel 7 menunjukkan nilai rata-rata dan simpangan baku, perubahan diameter tubulus seminiferus testes pada kelompok interaksi antara perlakuan jenis obat dengan perlakuan lama waktu seksu.



Uji statistik selanjutnya terhadap diameter tubulus seminiferus dari testes mencit adalah uji jarak Duncan dan hasilnya terlihat pada tabel 7 didapatkan bahwa kelompok mencit yang diberi perlakuan kombinasi Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg dengan testosteron propionat 0,02 mg pada waktu seks ke 105 hari (gambar 7) mempunyai rata-rata tertinggi yaitu 219,1977 mili mikron dan berbeda nyata ( $p < 0,05$ ) sedangkan yang menunjukkan hasil terendah adalah kelompok perlakuan testosteron propionat 0,02 mg pada waktu seks ke 35 hari, Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg pada waktu seks ke 35 hari dan perlakuan kontrol (NaCl fisiologis) pada waktu seks ke 35 hari yang mempunyai rata-rata 144,6760 mili mikron, 144,205 mili mikron dan 134,6936 mili mikron.

Tabel 6 : Hasil rata-rata pengukuran diameter tubulus seminiferus testes mencit pada kelompok kontrol dan perlakuan (mili mikron).

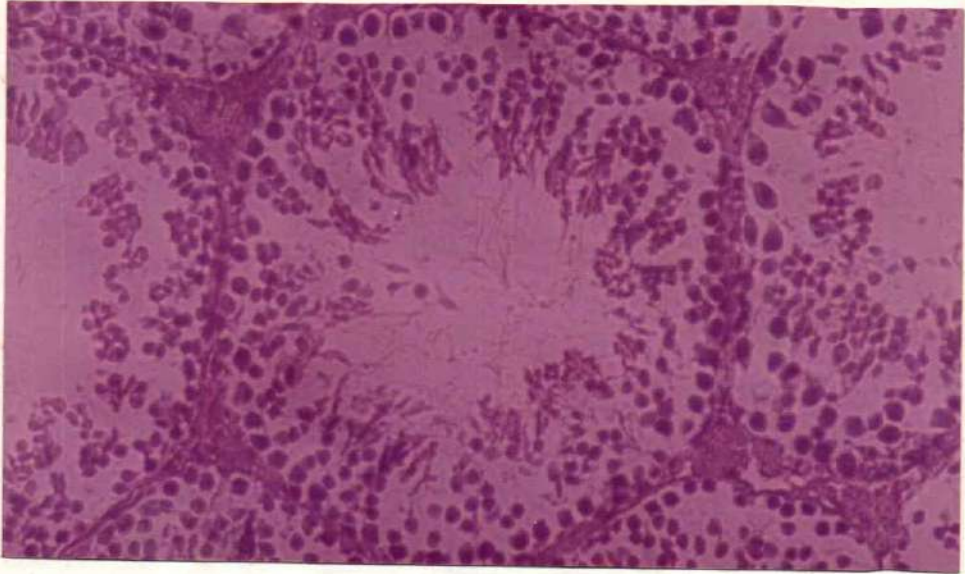
Kontrol/Perlakuan	Rataan (Y)	Simpangan Baku (SD)
$a_0b_0$	134,6936	9,1723
$a_0b_1$	159,3999	2,5914
$a_0b_2$	171,0100	0,7854
$a_1b_0$	144,2050	1,1553
$a_1b_1$	171,3169	1,3870
$a_1b_2$	174,3000	2,2099
$a_2b_0$	144,6760	2,6299
$a_2b_1$	181,1947	12,9826
$a_2b_2$	189,6867	2,4831
$a_3b_0$	171,3177	0,8458
$a_3b_1$	188,9027	15,5192
$a_3b_2$	219,1977	4,1719

Tabel 7 : Rataan dan simpangan baku, perubahan diameter tubulus seminiferus dari testes mencit (mili mikron).

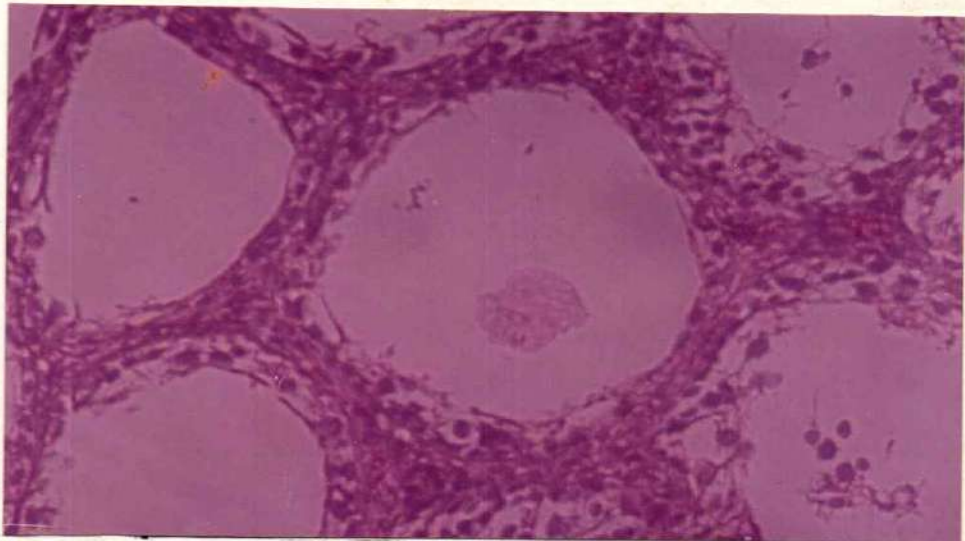
Perlakuan Kombinasi	Perubahan Diameter Rataan $\pm$ (SD)			
a <sub>3</sub> b <sub>2</sub>	219,1977	a	$\pm$	4,1719
a <sub>2</sub> b <sub>2</sub>	189,6867	b	$\pm$	2,4831
a <sub>3</sub> b <sub>1</sub>	188,9027	b	$\pm$	15,5192
a <sub>2</sub> b <sub>1</sub>	181,1947	bc	$\pm$	12,9826
a <sub>1</sub> b <sub>2</sub>	174,3000	c	$\pm$	2,2099
a <sub>3</sub> b <sub>0</sub>	171,3177	cd	$\pm$	0,8458
a <sub>1</sub> b <sub>1</sub>	171,3169	cd	$\pm$	1,3871
a <sub>0</sub> b <sub>2</sub>	171,0100	cd	$\pm$	0,7854
a <sub>0</sub> b <sub>1</sub>	159,3999	d	$\pm$	2,2914
a <sub>2</sub> b <sub>0</sub>	144,6760	e	$\pm$	2,6299
a <sub>1</sub> b <sub>0</sub>	144,2050	e	$\pm$	1,1553
a <sub>0</sub> b <sub>0</sub>	134,6936	e	$\pm$	9,1723

Notasi huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata ( $p < 0,05$ ) berdasarkan uji jarak Duncan.

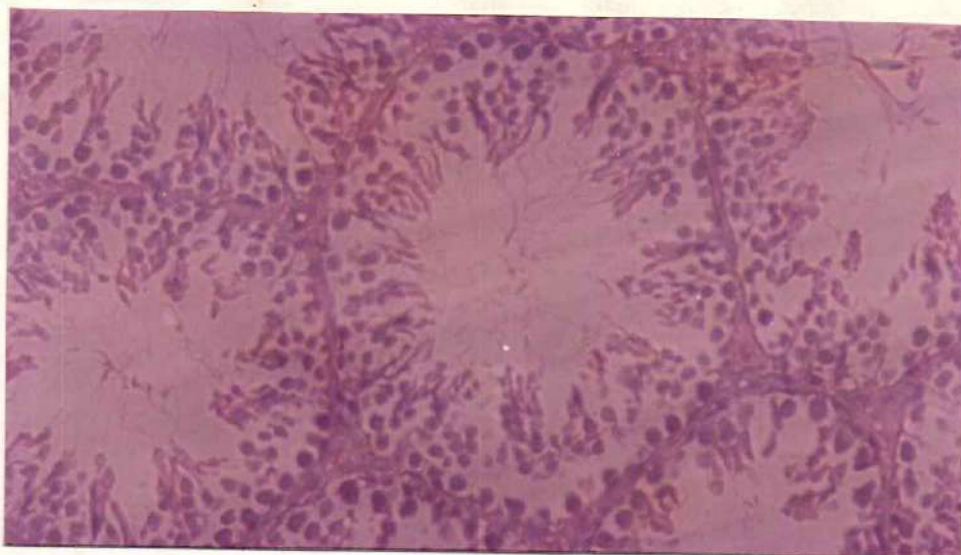
Gambar 4 - 7 adalah hasil pengukuran tebal epitel dan diameter tubulus seminiferus dari kelompok kontrol, Medroxy Progesterone Acetate, testosteron propionat dan kombinasi antara Medroxy Progesterone Acetate dengan testosteron propionat pada waktu seks hari ke 105 (yang paling berpengaruh di antara waktu seks).



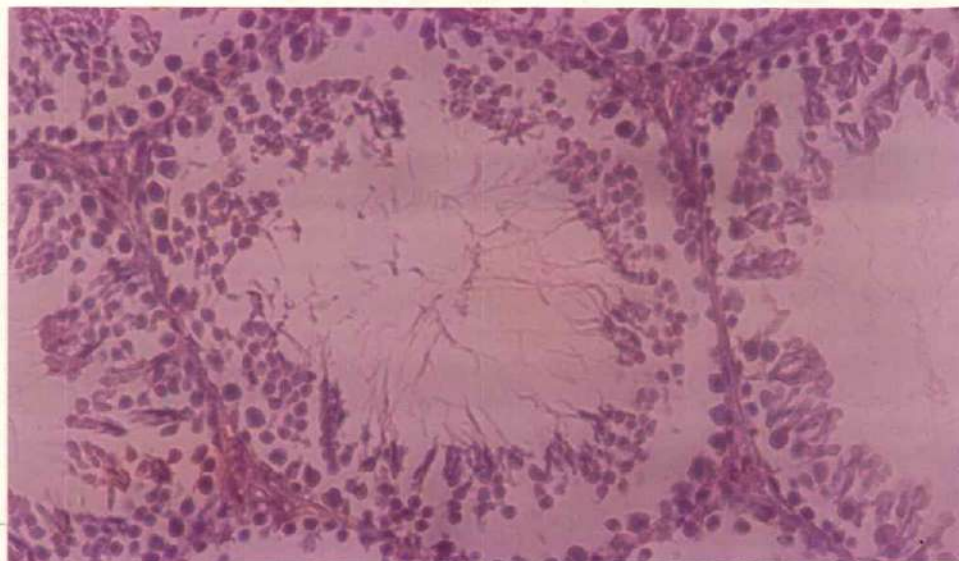
Gambar 4. Irisan melintang testes mencit kelompok kontrol pada waktu seksu hari ke 105 (aob2), dengan pewarnaan H.E. (10x10). Tebal epitel tubulus seminiferus rata-rata 49,4635  $\mu\text{m}$ . Diameter tubulus seminiferus rata-rata 171,01  $\mu\text{m}$ .



Gambar 5. Irisan melintang testes mencit kelompok Medroxy Progesterone Acetate 0.08 mg pada waktu seksu hari ke 105 (a1b2), dengan pewarnaan H.E. (10x10). Tebal epitel tubulus seminiferus rata-rata 36,4370  $\mu\text{m}$  (terjadi penipisan). Diameter tubulus seminiferus rata-rata 174,3  $\mu\text{m}$  (terjadi pertambahan).



Gambar 6. Irisan melintang testes mencit kelompok testosterone propionat 0.02 mg pada waktu seks hari ke 105 (a2b2), dengan pewarnaan H.E. (10x10). Tebal epitel tubulus seminiferus rata-rata 42,1665  $\mu\text{m}$  (terjadi penipisan). Diameter tubulus seminiferus rata-rata 189,6867  $\mu\text{m}$  (terjadi penambahan).



Gambar 7. Irisan melintang testes mencit kelompok kombinasi Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg + testosterone propionat 0.02 mg pada waktu seks hari ke 105 (a3b2), dengan pewarnaan H.E. (10x10). Tebal epitel tubulus seminiferus rata-rata 40,3965  $\mu\text{m}$  (terjadi penipisan). Diameter tubulus seminiferus rata-rata 219,1977  $\mu\text{m}$  (terjadi penambahan).

## BAB V

### PEMBAHASAN

Pemberian Medroxy Progesterone Acetate pada mencit jantan dengan dosis 0,08 mg pada seksu hari ke 35, hari ke 70 dan hari ke 105 ternyata memberikan pengaruh yang sangat nyata terhadap berat badan mencit jantan bila dibandingkan dengan kontrol pada seksu ke 35 ( $a_0b_0$ ), pada seksu ke 70 ( $a_0b_1$ ) dan pada seksu ke 105 hari ( $a_0b_2$ ) walaupun secara numerik pemberian Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg pada seksu ke 70 terdapat penurunan berat badan (Tabel 2), namun dari analisis statistik lebih lanjut didapatkan adanya perbedaan yang sangat nyata. Pada kelompok yang disuntik dengan testosteron propionat 0,02 mg pada seksu ke 35 terdapat penurunan berat badan secara numerik tetapi dari hasil analisis statistik lebih lanjut terdapat perbedaan yang sangat nyata. Sedangkan pada pemberian testosteron propionat 0,02 mg pada seksu hari ke 70 dan hari ke 105, terjadi peningkatan berat badan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $a_0b_1$ ) dan ( $a_0b_2$ ), setelah dilakukan uji statistik terdapat perbedaan yang sangat nyata.

Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Soebroto (1976) yang menunjukkan kenaikan berat badan rata-rata 1,27 kg untuk tahun pertama, 2,31 kg untuk tahun kedua dan 2,45 kg untuk tahun ketiga. Penelitian ini menggunakan

300 akseptor yang berkeluarga berencana dengan suntikan Medroxy Progesterone Acetate. Dosis yang diberikan 150 mg tiap bulan dan lama pemberiannya ialah 10 kali.

Menurut Turner dan Bagnara (1976) mengatakan bahwa berat badan para pemakai Medroxy Progesterone Acetate meningkat karena Medroxy Progesterone Acetate merupakan hormon steroid yang mempunyai pengaruh anabolisme di dalam tubuh dan pemakaiannya akan memudahkan perubahan karbohidrat menjadi lemak sehingga terjadi peningkatan deposisi lemak tubuh, selain itu aktivitas para pemakai Medroxy Progesterone Acetate cenderung menurun, sehingga pemakai Medroxy Progesterone Acetate menjadi gemuk.

Menurut hasil penelitian Meyer dkk (1985) mengatakan bahwa efek pemberian hormon Medroxy Progesterone Acetate (MPA) pada laki-laki dengan dosis 400 mg/minggu secara intramuskular, dalam waktu yang lama dapat meningkatkan berat badan dengan kenaikan lima pounds selama penggunaan hormon tersebut. Tetapi dalam penelitiannya itu Meyer dkk (1985) memberikan batasan bahwa kenaikan berat badan di bawah lima pounds adalah bukan semata-mata disebabkan oleh perlakuan tersebut. Disamping itu Meyer dkk (1985), juga mengatakan bahwa Medroxy Progesterone Acetate (MPA) juga mempunyai efek menyebabkan penurunan berat dan ukuran testis. Meyer dkk, juga mengatakan bahwa penggunaan dari Medroxy Progesterone Acetate (MPA) sebagai

kontrasepsi untuk laki-laki tidak berhasil dengan baik, tetapi MPA telah digunakan di klinik pada pengobatan kasus-kasus yang lain.

Pada kelompok testosteron propionat 0,02 mg untuk seksu pada hari ke 35 terjadi penurunan berat badan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol (aob<sub>o</sub>) mungkin hal ini disebabkan karena stress setelah penyuntikan, sehingga menyebabkan nafsu makan menurun, tetapi secara keseluruhan pemberian testosteron propionat memberikan perbedaan yang sangat nyata terhadap kenaikan berat badan mencit bila dibandingkan kelompok kontrol. Hal tersebut disebabkan karena efek anabolik dari androgen yaitu protein anabolisme sehingga terjadi penambahan berat badan (Partodiharjo, 1980). Menurut Turner dan Bagnara aksi metabolisme umum yang paling menonjol oleh androgen ialah digiatkannya anabolisme protein. Testosteron atau androgen serupa, mengurangi kehilangan nitrogen lewat urine tanpa menambah nitrogen non protein di dalam darah, dan menghasilkan paling tidak penambahan sementara berat badan. Ini menimbulkan dugaan bahwa hormon menyebabkan penyimpanan nitrogen yang sesungguhnya dalam bentuk protein jaringan.

Pada pemberian kombinasi testosteron propionat 0,02 mg dan Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg pada seksu hari ke 70 (a3b<sub>1</sub>) terdapat perbedaan yang sangat nyata

bila dibandingkan dengan kontrol, sedangkan pada pemberian kombinasi Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg dan testosteron propionat 0,02 mg pada seksu hari ke 70 dan seksu hari ke 105 terdapat peningkatan berat badan bila dibandingkan kelompok kontrol a<sub>0</sub>b<sub>0</sub> dan a<sub>0</sub>b<sub>2</sub>, uji statistik atau pada analisis ragam terdapat peningkatan berat badan yang sangat nyata.

Kemudian dari hasil penelitian pada pemberian testosteron propionat 0,02 mg, Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg serta kombinasi Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg dan testosteron propionat 0,02 mg tersebut terhadap diameter tubulus seminiferus pada mencit jantan, ternyata semua perlakuan dalam penelitian ini baik terhadap jenis obat dan lama waktu seksu memberikan pengaruh yang sangat nyata (Tabel 6) terjadi peningkatan rata-rata diameter tubulus seminiferus dan hasil uji statistik terdapat adanya perbedaan yang sangat nyata ( $P \leq 0,01$ ). Dan yang paling berpengaruh (paling besar diameternya) adalah pada seksu hari ke 105 (gambar 5 - 7). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian dari Chemes dkk (1976), yang menyatakan bahwa pemberian hormon testosteron propionat 2,5 mg + testosteron enanthate 4 mg selama 3 hari sebelum diseksi dan pemberian testosteron propionat 3,5 mg + testosteron enanthate 6 mg, selama 2 hari sebelum diseksi, dapat meningkatkan diameter tubulus seminiferus dari testes



mencit, hal ini akan mengurangi kesuburan (menghambat proses spermatogenesis). Sehingga dengan demikian pada penelitian ini testosteron cukup berpengaruh walaupun dosisnya rendah. Pemberian testosteron ini akan menstimulasi Hipofisis anterior untuk menghasilkan FSH dan LH sehingga akan mempercepat proses miosis dan post miosis bersamaan dengan itu pembentukan spermatogonium oleh sel epitel benih dihambat sehingga jumlah spermatogonium akan menurun. Dengan demikian akan mempertipis tebal epitel tubulus seminiferus. Jaringan interstitial juga mengalami atrofi sehingga dinding tubulus seminiferus akan tertarik keluar (kearah jaringan interstitial yang atrofi). Maka diameter tubulus seminiferus akan melebar dan jarak antar sel di dalam tubulus seminiferus akan merenggang, hal ini akan mengurangi kesuburan. Demikian juga menurut hasil penelitian Hovatta (1978) yang menyatakan bahwa pemberian satu mili gram testosteron propionat secara intramuskular setiap hari selama 30 hari pada 10 ekor tikus jantan dewasa dapat menurunkan populasi sel spermatogenik, tetapi penurunan jumlah populasi sel spermatogenik ini tidak sebanyak dibanding pemberian progesteron. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian penulis yang menunjukkan berkurangnya tebal epitel tubulus seminiferus pada perlakuan testosteron propionat 0,02 mg baik pada waktu seks ke 35, 70 dan 105 hari yang sangat

berbeda nyata ( $p \leq 0,01$ ) setelah dilakukan uji statistik, dan yang paling tipis adalah pada seksi hari ke 105 (gambar 6).

Hovatta (1978) juga menyatakan pemberian 10 mg progesteron setiap hari selama 30 hari pada 10 ekor tikus jantan dewasa, dapat menyebabkan pengecilan jaringan interstitial bila dibandingkan testes tanpa perlakuan, pemberian progesteron tersebut juga menyebabkan populasi sel tubulus seminiferus lebih rendah dari normal, sehingga terjadi penghambatan proses spermatogenesis dan akan mengurangi kesuburan.

Hal ini sesuai dengan hasil penelitian penulis yang menunjukkan berkurangnya tebal epitel tubulus seminiferus pada perlakuan Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg baik pada waktu seksi 35, 70 dan 105 hari, dan yang paling tipis adalah kelompok Medroxy Progesterone Acetate pada waktu seksi 105 hari (gambar 5) yang sangat berbeda nyata ( $p \leq 0,01$ ) setelah dilakukan uji statistik.

Perlakuan testosteron propionat akan menyebabkan pelebaran diameter terbesar kedua setelah perlakuan kombinasi antara Medroxy Progesterone Acetate dan testosteron propionat, namun penurunan jumlah sel spermatogenik tidak berbeda jauh bila dibandingkan dengan kontrol. dengan demikian dapat dikatakan bahwa testosteron propionat kurang baik digunakan sebagai alat kontrasepsi.

Perlakuan kombinasi Medroxy Progesterone Acetate dan testosteron propionat pada seksu hari ke 105 mempunyai diameter tubulus seminiferus terbesar. Sedang yang mempunyai tebal epitel paling tipis adalah perlakuan Medroxy progesterone Acetate pada seksu hari ke 105, kombinasi Medroxy progesterone Acetate dan testosteron propionat pada seksu hari ke 105 mempunyai tebal epitel paling tipis kedua setelah perlakuan Medroxy Progesterone Acetate tersebut. Sehingga dapat dikatakan bahwa perlakuan kombinasi Medroxy Progesterone Acetate dan testosteron propionat merupakan obat yang paling baik untuk menghambat proses spermatogenesis. Karena meskipun pada perlakuan Medroxy Progesterone Acetate pada waktu seksu hari ke 105 mempunyai tebal epitel tubulus seminiferus yang tertipis tetapi seperti disebutkan pada bab pendahuluan bahwa efek samping penggunaan Medroxy Progesterone Acetate adalah berkurangnya libido. dan untuk mengurangi efek samping tersebut maka dikombinasikan dengan testosteron propionat.

## BAB VI

## KESIMPULAN DAN SARAN

Dari rangkaian hasil penelitian tentang pengaruh pemberian Medroxy Progesterone Acetate dan testosteron propionat terhadap berat badan, tebal epitel dan diameter tubulus seminiferus pada mencit jantan dapat ditarik berupa kesimpulan dan saran sebagai berikut :

Kesimpulan.

1. Terjadi peningkatan berat badan yang sangat nyata pada semua perlakuan jenis obat baik pada waktu seksu hari ke 35,70 dan 105.
2. Dengan bertambahnya waktu seksu maka diameter tubulus seminiferus semakin bertambah lebar pada semua perlakuan jenis obat.
3. Dengan bertambahnya waktu seksu maka tebal epitel tubulus seminiferus semakin menipis pada semua perlakuan jenis obat.
4. Obat yang terbaik untuk menghambat kesuburan (proses spermatogenesis) adalah kombinasi perlakuan antara Medroxy Progesterone Acetate dan testosteron propionat.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh Medroxy Progesterone Acetate dan testosteron

propionat terhadap :

1. Organ-organ reproduksi lain.
2. Hewan lain selain mencit/tikus.
3. Perubahan pigmentasi bulu dan kulit.
4. Libido dan pertumbuhan kelamin sekunder.
5. Daya reversibilitas testes.

## RINGKASAN

TITIK MURNIATI. Pengaruh pemberian Medroxy Progesterone Acetate dan testosteron propionat terhadap berat badan, tebal epitel dan diameter tubulus seminiferus pada waktu seks yang berbeda (Di bawah bimbingan MAS'UD, H. sebagai pembimbing pertama dan ISMUDIONO sebagai pembimbing kedua).

Penelitian ini dilaksanakan di kandang hewan percobaan bagian Reproduksi Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, selama empat bulan dimulai tanggal 1 Agustus 1990 sampai dengan tanggal 28 Nopember 1990. Tujuan dan manfaat penelitian ini adalah untuk mengetahui/mengamati peningkatan berat badan dan perubahan tebal epitel serta diameter tubulus seminiferus pada mencit jantan, setelah penyuntikan masing-masing dengan testosteron propionat, Medroxy Progesterone Acetate atau kombinasi keduanya. Sehingga dari informasi ini nantinya dapat digunakan sebagai masukan guna menentukan langkah selanjutnya dalam pemanfaatan Medroxy Progesterone Acetate dan testosteron propionat baik di bidang Kedokteran Manusia maupun Kedokteran Hewan.

Pada penelitian ini digunakan 48 ekor mencit jantan yang berumur delapan minggu. Adapun rancangan percobaan yang digunakan adalah rancangan acak lengkap pola faktorial 4x3, ada dua faktor yang diberikan pada mencit

dengan empat ulangan. Faktor pertama adalah NaCl fisiologis lima persen sebagai kontrol ( $a_0$ ), Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg ( $a_1$ ), testosteron propionat 0,02 mg ( $a_2$ ), kombinasi Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg dengan testosteron propionat 0,02 mg ( $a_3$ ). Faktor kedua adalah lama waktu seks yaitu waktu seks ke 35 ( $b_0$ ), waktu seks ke 70 ( $b_1$ ) dan waktu seks ke 105 hari ( $b_2$ ). Bahan pakan yang diberikan berupa makanan ayam komersial yang diberikan ad libitum demikian juga air minumnya.

Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa : rata-rata penipisan tebal epitel tubulus seminiferus pada kelompok yang diberi perlakuan Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg, testosteron propionat 0,02 mg serta kombinasi keduanya baik pada waktu seks ke 35, 70 dan 105 hari didapatkan hasil perbedaan yang sangat nyata ( $p \leq 0,01$ ). Rataan pertambahan berat badan, pada kelompok yang diberi perlakuan Medroxy Progesterone Acetate 0,08 mg, testosteron propionat 0,02 mg serta kombinasi keduanya baik pada waktu seks ke 35, 70 dan 105 hari didapatkan hasil perbedaan yang sangat nyata ( $p \leq 0,01$ ). Rataan pertambahan diameter tubulus seminiferus pada masing-masing kelompok yang diberi perlakuan dengan Medroxy Progesterone Acetate dan testosteron propionat tersebut baik pada waktu seks ke 35, 70 dan 105 hari didapatkan hasil perbedaan yang nyata ( $p < 0,05$ ).

## DAFTAR PUSTAKA

- Anonimus, 1957. Manual of histologic and special staining technics. Armed Forces Institute of Pathology. General Pathology Laboratory. Walter Head Medical Center, Washington D.C.
- Anderson, D. G. 1972. The possible mekanisme of action of progestins on endometrial adenocarcinoma. Am. J. Obstet. Gynecol. 133 : 195-211.
- Anonimus, 1977. Beberapa Petunjuk Penggunaan Kontrasepsi suntikan. Badan koordinasi Keluarga Berencana Nasional Indonesia. hal. 5-38.
- Aviado, D. M. 1972. Pharmacologic Principles of Medical Practice. 8 th. Ed. The Williams and Wilkins Co. Baltimore. p.685-708.
- Bloom, W. and D. W. Fawcett, 1970. A Textbook of Histology. 8 th. Ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia. Igaku Shoin Ltd. Tokyo. p. 685-708.
- Bryan, H. S. 1973. Parental Use of Medroxyprogesteron Acetate as an Antifertility Agent in the Bitch. Am. J. Vet. Res. 34 : 659-663.
- Budi Utomo, 1985. Pengaruh Pemberian Hormon PMSG terhadap Perubahan Histologis Testes Mencit Umur Muda. Skripsi Fakultas Kedokteran Hewan Unair Surabaya. hal. 5-6.
- Chemes, H. E. : Rivarola, M. A. : Bergada, C. 1976. Effect of gonadotropins and testosteron on the seminiferous tubules of the immature rat. Journal of Reproduction and Fertility. 46 : 283-288.
- Clermont, Y. and C. Huckins, 1961. Mikroskopis anatomy of the sex cords and seminiferous tubulus in growing and adult male albino rats. Ann. J. Anat. 108 (1) : 79.
- Copenhaver, W. M. : D. E. Kelly and R.L. Wood. 1978. Bailey's Textbook of Histology. 17 th. Ed. The Williams and Wilkins Co. Baltimore, Tokyo. p. 611-625.



- Eigenmann, J. E. 1980. Influence of medroxyprogesteron acetate (Provera) on plasma growth hormone levels and carbohydrate metabolism. Drukkerij Elinkwijk BV, Utrecht. p. 24-26.
- Ganong, W. F. 1983. Reviews of Medical Physiology. 11 th Ed. Los Altos, California. p. 368-374.
- Ferdinandus, I. A. 1980. Spermatogenesis ditinjau dari segi histologi. In : Prosiding seminar spermatogenesis. Editor : K. M Arsyad. Surabaya, Desember hal : 1.
- Hafez, E. S. E. 1970. Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals. Lea and Fabiger, Philadelphia. p. 27-36.
- Hafez, E. S. E. 1980. Human Reproduction, Conception and Contraception. 2nd. Ed. Harper and Row, Publisher, Inc. America. p. 843-853.
- Hardjopranjoto, S. 1984. Fisiologi Reproduksi. Edisi kedua. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, Surabaya. hal. 67-85.
- Hovatta, O and Koskimies, A.I. 1978. Functional and Structural Aspects of the Rat Seminiferous Tubules after Treatment with Exogenous Cyproterone Acetate, Testosterone, Progesterone and Oestradiol. International Journal of Andrology 1 : 71-72.
- Junqueira, L. C. and J. Carneiro. 1977. Basic Histology. 2 nd. Lange Medical Publ. Los Altos, California. U. S. A. p. 243-248.
- Kragt, C. L. : K. K. Bergstrom : K. T. Kirton and S. E. Porteus. 1974. Male Antifertility an Approach. Fertility Reseach, The Upjohn Co. Kalamazoo, Michigan. p. 91-102.
- Kupperman, H. S. and J. A. Epstein. 1962. Medroxyprogesteron acetate in the treatment of constitutional sexual precocity. J. Clin. Endocrinol. 22 : 456-458.
- Leiman, G. M. B. 1972. Depo Medroxyprogesteron Acetate as a Contraceptive Agent, Its effect on weight and blood pressure. Am. J. Obst. and Gyn. 114 : 97-102.

- Marina, L. S. and N. Moeloek. 1982. Effect of Medroxyprogesteron acetate and testosterone propionate on birth control and libido of male mice. *Andrology in prospective*. P. T. Kenrose, Indonesia. p. 160-163.
- Maryoto. 1981. Pengaruh suntikan Depo Provera pada berat badan mencit. Lembaga Penelitian Universitas Gajah Mada Yogyakarta.
- Mc Donald, L.E. 1975. The Pituitary Gland. In L. E. Mc Donald, Ed. *Veterinary Endocrinology and Reproduction 2 nd Ed*. Lea and Febiger, Philadelphia. p. 288-289.
- Melo, J. F. and E. M. Coutinho. 1977. Inhibition of spermatogenesis in men with monthly injections of medroxyprogesteron acetate and testosterone enanthate. Faculty of Medicine, Federal Univ. of Bahia, Brazil. P. 624-627.
- Meyer, W. J. : Walker, P. A. : Emory, L.E. : Smith, E. R. 1985. Physical, metabolic, and hormonal effects on men of long-term therapy with medroxyprogesterone acetate. *Fertility and Sterility*. Vol 43 no 1 : 102-109.
- Partodihardjo, S. 1980. Ilmu Reproduksi Hewan. Mutiara, Jakarta, hal. 14 : 25-42.
- Paulsen, C. A. 1982. Androgen-Progesteron Combination. In ; *Male Contraception*. Raven Press. New York. p. 300-303.
- Pincus, G. 1965. *The Control of Fertility*. Academic Press, New York.
- Sarmanu, 1982. Pengaruh Depo Provera Pada Ovarium dan Uterus Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Fakultas Pasca Sarjana Institut Pertanian Bogor. hal. 8, 23-41.
- Sarmanu. 1985. Pengaruh Depo Provera Terhadap Ovarium Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Hemera Zoa* 72 (1). hal. 15-21.
- Subroto, F. N. 1976. Depo Provera Sebagai Penunjang untuk Pengendalian Kesuburan Wanita. *Warta Kontrasepsi* 41 : 20-25.

- Slaunwhite, W. R. J. and A. A. Sanberg. 1964. Disposition of radioactive 17-hydroxyprogesteron, 6-methyl-17acetoxyprogesteron. and 6-methyl-prednisolone in human subjects. J. Clinic. Endocrinol. Metab. 21 : 753-764.
- Steel, R. G. D. and J. H. Torrie. 1980. Principle and procedures of statistics. A Biometrical approach 2nd. Ed. McGraw Hill Inc. Book Co. p. 336-347 : 581-583.
- Toelihere, M. R. 1981. Fisiologi Reproduksi Pada Ternak. Penerbit Angkasa Bandung. hal. 64-89.
- Turner, C. D. dan J. T. Bagnara. 1976. Endokrinolgi Umum. Penterjemah : Harojo. Edisi keenam. Airlangga University Press. hal. 507-546.
- Vecchio, T. J. 1976. Long acting injectable contraceptive. In : Briggs, M. H. and G. A. Cristie, Ed. - Advances in steroid Biochemistry and Pharmacology. Vol. 5 Academic Press, London. p. 1-8 ; 18-22.

# LAMPIRAN

Lampiran I : Hasil penimbangan berat badan mencit yang diberi Medroxy Progesterone Acetate, testosteron proionat dan koabina-  
sinya yang diperiksa pada hari ke 35, 70 dan 105 hari dalam gram.

		Jenis Obat											
Ulangan		a <sub>1</sub>			a <sub>2</sub>			a <sub>3</sub>					
		Berat awal	Berat akhir	Berat awal	Berat akhir	Berat awal	Berat akhir	Berat awal	Berat akhir	Berat awal	Berat akhir		
b <sub>1</sub>	1	28,4705	31,3146	25,5407	28,1083	30,3000	31,5859	34,8536	38,1623				
	2	27,7816	29,0163	29,0507	31,3590	31,3205	33,1172	32,3745	35,1542				
	3	28,3704	29,6059	26,6005	28,7793	31,5200	32,9349	33,0127	36,1886				
	4	29,2016	30,4159	29,0208	31,4308	34,1611	35,4368	33,3828	35,9340				
b <sub>2</sub>	1	28,6748	31,9811	30,6544	31,5248	30,0531	35,7479	29,7427	32,5713				
	2	27,4933	30,9393	28,5727	30,1750	31,0332	35,0805	31,6327	34,8428				
	3	29,7032	32,9091	29,5931	32,4748	28,6237	33,1810	33,0127	34,2129				
	4	29,0634	32,4862	29,5632	31,1870	29,6027	33,7400	33,3828	36,7119				
b <sub>3</sub>	1	29,0634	38,6848	34,4605	41,9489	30,3100	47,0991	33,1223	45,8910				
	2	29,0525	39,7457	33,4605	42,4672	31,3205	47,5800	31,4321	42,9762				
	3	29,2651	38,3039	33,9823	44,8436	31,0332	46,0466	32,9706	45,9308				
	4	25,3005	34,5869	32,6400	42,0124	31,7219	47,5413	32,6813	44,9041				

Lampiran II : Hasil rata-rata dari selisih berat badan awal dan akhir dari kelompok kontrol sampai kelompok kombinasi dalam gram.

	Ulangan	Jenis Obat				
		a0	a1	a2	a3	
W A K T U S E K S I	bo	1	2.8441	2.5676	1.2859	3.3087
		2	1.2347	2.3083	1.7967	2.7797
		3	1.2355	2.1788	1.4149	3.1759
		4	1.2143	2.4100	1.2757	2.5512
	EY	6.5286	9.4647	5.7732	11.8155	
	Y	1.6322	2.3662	1.4433	2.9539	
	SD	0.8080	0.1643	0.2440	0.3501	
	bi	1	3.3063	0.8704	5.6965	2.8286
		2	3.4460	1.6048	4.0473	3.2101
		3	3.2059	2.8817	4.5573	1.2002
		4	3.4228	1.6238	4.1373	3.3291
	EY	13.3810	6.9807	18.4384	10.5680	
Y	3.3453	1.7452	4.6096	2.6420		
SD	0.1112	0.8349	0.7579	0.9846		
bz	1	9.6214	10.4884	16.7891	12.7687	
	2	10.6932	9.0067	16.2595	11.5441	
	3	10.0388	10.8613	15.0134	12.9602	
	4	9.2864	9.3724	15.8194	12.2228	
EY	39.6398	39.7288	63.8814	49.4958		
Y	9.9100	9.9322	15.9704	12.3740		
SD	0.6061	0.8837	0.7511	0.6354		

Lampiran III. Evaluasi statistik berat badan mencit.

Daftar Sidik Bagam.

SK	Db	JK	KT	F hitung	F tabel	
					0,05	0,01
Perlakuan	11	1082.7293	98.4299			
Jenis obat	3	52.2187	17.4062	26.6191 **	3,01	4.72
Wakt. sek.	2	961.2392	480.6196	735.0047 **	3,44	5,61
Int.ob.sek	6	69.2714	11.5452	17.6559 **	2,51	3,67
Sisa	24	15.6943	0.6539			
Total	35	1098.4236				

Keterangan : \*\* berbeda sangat nyata ( $p \leq 0,01$ ).

Karena ada perbedaan, maka dilanjutkan dengan uji jarak Duncan.

$$\begin{aligned}
 Se &= \sqrt{\frac{KT \text{ sisa}}{\text{ulangan}}} \\
 &= \sqrt{\frac{0.6534}{4}} \\
 &= 0.4043
 \end{aligned}$$

Peri- kuan Kombi- nasi	Rataan (Y)	R e d a										P	SSR (0,01)	LSR (0,01)
		Y-a <sub>0b</sub>	Y-a <sub>1b</sub>	Y-a <sub>2b</sub>	Y-a <sub>3b</sub>	Y-a <sub>4b</sub>	Y-a <sub>5b</sub>	Y-a <sub>6b</sub>	Y-a <sub>7b</sub>	Y-a <sub>8b</sub>	Y-a <sub>9b</sub>			
a <sub>0b</sub>	63,8814 a	58,1082 **	57,3528 **	56,9007 **	54,4167 **	53,3134 **	52,6659 **	50,5804 **	45,4430 **	24,2416 **	14,3056 **	12	4,5056	10,9586
a <sub>1b</sub>	49,4938 b	43,7226 **	42,9672 **	42,5151 **	40,0311 **	38,9278 **	37,6903 **	36,1148 **	31,0574 **	9,8566 **	9,7670 **	11	4,5192	10,9675
a <sub>2b</sub>	39,7288 c	33,9556 **	33,2002 **	32,7481 **	30,2641 **	29,1618 **	27,9133 **	26,3478 **	21,2904 **	0,0890		10	4,5640	10,9852
a <sub>3b</sub>	39,6398 c	33,8666 **	33,1112 **	32,6591 **	30,1751 **	29,0718 **	27,8243 **	26,2588 **	21,2014 **			9	4,5306	10,9815
a <sub>4b</sub>	18,4384 d	12,6652 **	11,9098 **	11,4577 **	8,9737 **	7,8704 **	6,6229 **	5,0574 **				8	4,4940	10,9519
a <sub>5b</sub>	13,3910 e	7,6078 **	6,8524 **	6,4003 **	3,9163 **	2,8130 **	1,5655					7	4,4540	10,9608
a <sub>6b</sub>	11,8155 ef	6,0423 **	5,2869 **	4,8348 **	2,3508 **	1,2475						6	4,4008	10,9789
a <sub>7b</sub>	10,5680 fg	4,7948 **	4,0394 **	3,5873 **	1,1033							5	4,3400	10,9547
a <sub>8b</sub>	9,4647 g	3,6915 **	2,9361 **	2,4840 **								4	4,2540	10,9200
a <sub>9b</sub>	6,9807 h	1,2075	0,4521									3	4,1440	10,9754
a <sub>10b</sub>	6,5286 h	0,7554										2	3,6386	10,9517
a <sub>11b</sub>	5,7732 h													

Keterangan : \*\* berbeda sangat nyata untuk tingkat kepercayaan 1 % ( P < 0,01 ).



Lampiran IV : Hasil rata-rata pengukuran tebal epitel tubulus seminiferus testes mencit dari kelompok kontrol sampai kelompok kombinasi dalam mili mikron.

	Ulangan	Jenis Obat				
		a <sub>0</sub>	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	a <sub>3</sub>	
W A K T U S E K S I	b <sub>0</sub>	1	64.6100	52.1461	45.8500	45.3970
		2	67.6300	52.5221	49.6500	43.1950
		3	69.6700	53.0981	48.7500	39.2000
		4	68.5700	51.5700	46.9500	49.3920
	EY	270.4800	209.3363	191.2000	177.1840	
	Y	67.6200	52.3341	47.8000	44.2960	
	SD	2.1730	0.6425	1.7176	4.2569	
	b <sub>1</sub>	1	47.3340	50.1090	49.5180	40.1125
		2	51.6600	44.6880	45.1500	41.2216
		3	52.5000	47.6390	45.6960	40.0034
		4	56.4600	58.0440	46.7870	41.1125
	EY	207.9540	200.4800	187.1510	162.4500	
	Y	51.9885	50.1200	46.7878	40.6125	
	SD	3.7429	5.7286	1.9432	0.6434	
	b <sub>2</sub>	1	46.0310	37.9433	38.3910	39.4044
		2	45.4580	33.4080	42.5930	41.3886
3		49.2780	35.7670	42.7840	40.3010	
4		49.0870	38.6295	44.8980	40.4920	
EY	189.8540	145.7478	168.6660	161.5860		
Y	47.4635	36.4370	42.1665	40.3965		
SD	2.0002	2.3594	2.7251	0.8138		

Lampiran V. Evaluasi statistik tebal epitel tubulus seminiferus dari testes mencit.

Daftar Sidik Ragam.

SK	Db	JK	KT	F hitung	F tabel	
					0,05	0,01
Perlakuan	11	2857,8667	259,8061			
Jenis obat	3	1259,3489	419,7830	35,3958 **	3,01	4,72
Wakt. sek.	2	1039,1125	519,5563	48,8086 **	3,44	5,61
Int.ob.sek	6	559,4053	93,2342	7,8614 **	2,51	3,67
Sisa	24	284,6339	11,8597			
Total	35	3142,5006				

Keterangan : \*\* berbeda sangat nyata (  $p \leq 0,01$  ).

Karena ada perbedaan, maka dilanjutkan dengan uji jarak Duncan.

$$\begin{aligned}
 Se &= \sqrt{\frac{KT \text{ sisa}}{\text{ulangan}}} \\
 &= \sqrt{\frac{11,8597}{4}} \\
 &= 1,7212
 \end{aligned}$$

Variabel Kuantitatif	Rataan (Y)	K e d a										SSR (0.01)	LSR (0.01)		
		Y-a <sub>1</sub> b <sub>2</sub>	Y-a <sub>2</sub> b <sub>2</sub>	Y-a <sub>3</sub> b <sub>1</sub>	Y-a <sub>3</sub> b <sub>2</sub>	Y-a <sub>3</sub> b <sub>3</sub>	Y-a <sub>3</sub> b <sub>4</sub>	Y-a <sub>3</sub> b <sub>5</sub>	Y-a <sub>3</sub> b <sub>6</sub>	Y-a <sub>3</sub> b <sub>7</sub>	Y-a <sub>3</sub> b <sub>8</sub>				
a <sub>3</sub> b <sub>6</sub>	67.6200 a	31.1830 **	27.2235 **	27.0075 **	25.4535 **	23.3240 **	20.8322 **	20.1565 **	19.8200 **	17.5000 **	15.5315 **	15.2859 **	1	4.5956	7.9100
a <sub>1</sub> b <sub>6</sub>	52.3341 b	15.8971 **	11.9376 **	11.7216 **	10.1678 **	8.0381 **	5.5463	4.8706	4.5341	2.2141	0.3436		11	4.6192	7.9556
a <sub>2</sub> b <sub>1</sub>	51.9885 bc	15.5515 **	11.5920 **	11.3760 **	9.8220 **	7.6925	5.2007	4.5250	4.1885	1.9685			10	4.5840	7.8556
a <sub>2</sub> b <sub>2</sub>	59.1200 bc	13.5830 **	9.7235 **	9.5075 **	7.9535 **	5.8240	3.3322	2.6565	2.3200				9	4.5300	7.9770
a <sub>1</sub> b <sub>3</sub>	47.8000 bcd	11.3630 **	7.4035 **	7.1875	5.6335	3.5040	1.0122	0.3365					8	4.4940	7.9351
a <sub>2</sub> b <sub>3</sub>	47.4635 bcde	11.0265 **	7.0670	6.8510	5.2970	3.1675	0.6757						7	4.4540	7.6562
a <sub>2</sub> b <sub>4</sub>	46.7878 bcde	10.3508 **	6.3913	6.1753	4.6213	2.4918							6	4.4000	7.5753
a <sub>1</sub> b <sub>5</sub>	44.2960 cde	7.8590 **	3.8995	3.6835	2.1295								5	4.3400	7.4700
a <sub>2</sub> b <sub>5</sub>	42.1685 def	5.7295	1.7700	1.5540									4	4.2540	7.3220
a <sub>1</sub> b <sub>7</sub>	40.6125 def	4.1775	0.2160										3	4.1440	7.1327
a <sub>2</sub> b <sub>7</sub>	40.3965 ef	3.9595											2	3.8380	6.8000
a <sub>1</sub> b <sub>8</sub>	36.4370 f														

Keterangan : \*\* berarti berbeda sangat nyata untuk tingkat kepercayaan 1 % ( P ≤ 0.01 ).

Lampiran VI : Hasil rataan pengukuran diameter tubulus seminiferus testes mencit dari kelompok kontrol sampai kelompok kombinasi dalam mili mikron.

	Ulangan	Jenis Obat				
		a <sub>0</sub>	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	a <sub>3</sub>	
W A K T U S E K S I	b <sub>0</sub>	1	136.3650	145.2060	145.8697	171.3177
		2	122.0400	143.1990	147.7797	170.2577
		3	136.3650	145.2050	143.0047	172.3277
		4	144.0045	143.2100	142.0497	171.3677
	EY	538.7745	576.8200	578.7038	685.2708	
	Y	134.6936	144.2050	144.6760	171.3177	
	SD	9.1723	1.1553	2.6299	0.8458	
	b <sub>1</sub>	1	163.2200	172.8550	164.2747	208.0577
		2	158.4400	169.9900	189.5947	194.8377
		3	157.4495	170.3113	177.9547	178.0377
		4	158.4900	172.1112	192.9547	174.6777
	EY	637.5995	685.2675	724.7788	755.6108	
Y	159.3999	171.3169	181.1947	188.9027		
SD	2.5914	1.3870	12.9826	15.5192		
b <sub>2</sub>	1	171.0700	174.2500	186.9227	216.6777	
	2	171.9700	173.2700	189.2747	225.0777	
	3	170.9500	172.2900	189.5947	219.1977	
	4	170.0500	177.3900	192.5947	215.8377	
EY	684.0400	697.2000	758.3868	876.7908		
Y	171.0100	174.3000	189.5967	219.1977		
SD	0.7854	2.2099	2.4831	2.1719		

Lampiran VII. Evaluasi statistik diameter tubulus seminiferus dari testes mencit.

Daftar Sidik Ragam.

SK	Db	JK	KT	F hit.	F tabel	
					0,05	0,01
Perlakuan	11	23884.0680	2171.2789			
Jenis obat	3	9664.1360	3221.3787	47.7065**	3.01	4.72
Wakt. sek.	2	13148.6860	6574.3430	97.3618**	3.44	5.61
Int.ob.sek	6	1071.2460	178.541	2.6441*	2.51	3.67
Sisa	24	1620.5970				
Total	35	25504.6650				

Keterangan : \* berbeda nyata (  $p < 0,05$  ).

Karena ada perbedaan. maka dilanjutkan dengan uji jarak Duncan.

$$\begin{aligned}
 Se &= \sqrt{\frac{KT \text{ sisa}}{\text{ulangan}}} \\
 &= \sqrt{\frac{67,52497}{4}} \\
 &= 4,1087
 \end{aligned}$$

Uji Jarak Duncan.

Perla- kuan kombi- nasi	Rataan (Y)	B e d a										P	SSR (0.01)	LSR (0.01)	
		Y-a <sub>0</sub> b <sub>0</sub>	Y-a <sub>1</sub> b <sub>0</sub>	Y-a <sub>2</sub> b <sub>0</sub>	Y-a <sub>0</sub> b <sub>1</sub>	Y-a <sub>0</sub> b <sub>2</sub>	Y-a <sub>1</sub> b <sub>1</sub>	Y-a <sub>2</sub> b <sub>0</sub>	Y-a <sub>1</sub> b <sub>2</sub>	Y-a <sub>2</sub> b <sub>1</sub>	Y-a <sub>2</sub> b <sub>2</sub>				
a <sub>0</sub> b <sub>2</sub>	219.1977 a	84.5041 *	74.9927 *	74.5217 *	59.7978 *	48.1877 *	47.8800 *	47.8800 *	44.8977 *	38.0030 *	30.2950 *	29.5100 *	12	3.4092	14.007
a <sub>1</sub> b <sub>2</sub>	189.6867 b	54.9931 *	45.4817 *	45.0107 *	30.2868 *	18.6767 *	18.3690 *	18.3690 *	15.3867 *	8.4920 *	0.7840		11	3.4015	13.975
a <sub>2</sub> b <sub>1</sub>	188.9027 b	54.2091 *	44.6977 *	44.2267 *	29.5028 *	17.8927 *	17.5850 *	17.5850 *	14.6027 *	7.7980 *			10	3.3940	13.544
a <sub>2</sub> b <sub>2</sub>	181.9027 bc	46.5011 *	36.9897 *	36.5187 *	21.7948 *	10.1847 *	9.8770 *	9.8770 *	6.8947 *				9	3.3740	13.662
a <sub>1</sub> b <sub>2</sub>	174.3000 c	39.6064 *	30.0950 *	29.6240 *	14.9001 *	3.2900 *	2.9823 *	2.9823 *					8	3.3500	13.766
a <sub>0</sub> b <sub>0</sub>	171.3177 cd	36.6241 *	27.1127 *	26.6417 *	11.9178 *	0.3077 *	0.0008 *	0.0008 *					7	3.3209	13.640
a <sub>1</sub> b <sub>1</sub>	171.3169 cd	36.6233 *	27.1119 *	26.6409 *	11.9170 *	0.3069 *							6	3.2809	13.476
a <sub>0</sub> b <sub>2</sub>	171.0100 cd	36.3164 *	26.8050 *	26.3340 *	11.6101 *								5	3.2360	13.295
a <sub>0</sub> b <sub>1</sub>	159.3999 d	24.7063 *	15.1949 *	14.7239 *									4	3.1660	13.008
a <sub>2</sub> b <sub>0</sub>	144.6760 e	9.9824	0.4710										3	3.0760	12.638
a <sub>1</sub> b <sub>0</sub>	144.2050 e	9.5114											2	2.9260	12.022
a <sub>0</sub> b <sub>0</sub>	134.6936 e														

Keterangan : \* Berarti berbeda nyata untuk tingkat kepercayaan 5 % ( P < 0.05 ).