

# PENGARUH PENYUNTIKAN KOMBINASI TESTOSTERON UNDEKANOAT DAN DEPOT MEDROKSI PROGESTERON ASETAT TERHADAP KONSENTRASI SPERMATOZOA TESTIS TIKUS (*Rattus sp.*)

*Rismadefi Woferst, Nukman Moeloek, Asmarinah*  
Dosen Ilmu Biomedik Program Studi Ilmu Keperawatan  
Universitas Riau Jln. Patimura No. 9. Gedung G. Pekanbaru 28131  
Telp. (0761) 31162, Fax. (0761) 859258  
E-mail: [rismadefi@unri.ac.id](mailto:rismadefi@unri.ac.id), [rismadefi@yahoo.co.id](mailto:rismadefi@yahoo.co.id)

## ABSTRAK

Salah satu penyebab terjadinya penghambatan spermatogenesis sehingga menjadikan pria normal menjadi azoospermia adalah pemberian testosteron secara intramuskular dan oral. Azoospermia terjadi karena terhambatnya perkembangan sel germinal karena penekanan hormon testosteron sebagai akibat adanya mekanisme umpan balik negatif poros hipotalamus hipofisis testis. Berdasarkan hal tersebut diduga penyuntikan TU+DMPA menyebabkan azoospermia. Penelitian ini menggunakan tikus (*Rattus sp.*) jantan strain Sprague-Dawley dengan beberapa kondisi perlakuan penyuntikan kombinasi TU+DMPA. Masing-masing perlakuan disertai dengan kontrolnya. TU diberikan dengan dosis 2,5 mg setiap 6 minggu sekali sedangkan DMPA 1,25 mg setiap 12 minggu. Dari hasil penelitian didapatkan konsentrasi spermatozoa tikus pada tiap kelompok perlakuan yaitu: pada K0 (praperlakuan)  $152,87 \pm 10,91$  jt/mL dan kontrol  $153,33 \pm 4,81$  jt/mL. Pada K1 (minggu ke-6) turun menjadi  $117,93 \pm 13,88$  jt/mL dan kontrol  $159,27 \pm 41,31$  jt/mL. Pada K2 (minggu ke-12) turun lagi menjadi  $47,20 \pm 45,42$  jt/mL dan kontrol  $211,44 \pm 41,55$  jt/mL. Pada K3 (minggu ke-18) mengalami penurunan konsentrasi menjadi  $6,67 \pm 15,94$  jt/mL dan kontrol  $120,47 \pm 15,94$  jt/mL. Dan pada K4 (minggu ke-24) konsentrasi turun hingga mencapai  $0,87 \pm 1,76$  jt/mL (mendekati azoospermia) dan kontrol  $116,00 \pm 6,84$  jt/mL. Pada penelitian ini terdapat adanya perbedaan yang signifikan antara kelima kelompok perlakuan yang diuji (K0, K1, K2, K3 dan K4) ( $p < 0,05$ ).

**Kata Kunci:** testosteron undekanoat, depot medroksiprogesteron asetat, konsentrasi spermatozoa

## LATAR BELAKANG

Populasi penduduk dunia yang diperkirakan akan mencapai 8 milyar pada tahun 2020 menuntut berbagai upaya untuk membatasi kelahiran jumlah penduduk<sup>1</sup>. Cara yang dinilai paling efektif adalah dengan keluarga berencana. Selama ini yang banyak terlibat dalam keluarga berencana adalah pihak wanita. Hingga pada pertengahan abad 20, metode kontrasepsi pria digunakan oleh 30% pasangan di dunia, diantaranya adalah kondom, vasektomi, koitus interruptus dan abstinensi seks. Diperkirakan 45 juta pria telah melakukan vasektomi dan 45 juta menggunakan kondom di dunia. Hal ini menunjukkan bahwa pria bersedia ikut terlibat dalam kontrasepsi, apabila sudah terdapat metode kontrasepsi yang efektif<sup>2</sup>.

Pada saat ini terus dikembangkan kontrasepsi hormonal yang ideal untuk pria dan menjadi tujuan pengembangan kontrasepsi oleh beberapa peneliti dunia. Pemberian secara intramuskular dan secara oral testosteron aktif secara sendiri atau kombinasi dengan progesteron telah diketahui menjadi penyebab terjadinya penghambatan spermatogenesis (proses pembentukan sperma) sehingga pria normal menjadi azoospermia. Menurut berbagai referensi, diketahui bahwa testosteron penyebab azoospermia bersifat reversibel, tanpa efek samping dan signifikan pada populasi Asia secara efektif memberi harapan baik untuk kontrol fertilitas pria<sup>3</sup>.

Kontrasepsi hormonal berfungsi untuk menekan sekresi hormon gonadotropin (*Follicle Stimulating Hormone* (FSH) dan *Luteinizing Hormone* (LH)) sehingga dimungkinkan terjadinya

penekanan produksi dan kualitas spermatozoa. Dari berbagai bahan kontrasepsi hormonal, testosteron undekanoat (TU) dan depot medroksiprogesteron asetat (DMPA) kini sedang diteliti untuk pengembangan kontrasepsi pria di Indonesia.

Moeloek *et al.*, (2001)<sup>4</sup> telah melakukan penelitian kontrasepsi hormonal pada 20 pria di Indonesia dengan penyuntikan TU dan DMPA. Setelah diacak kemudian 10 pria disuntik dengan 500 mg TU dengan interval 6 minggu (Kelompok I) dan 10 pria lain disuntik dengan 500 mg TU interval 6 minggu dan 250 mg DMPA dengan interval 12 minggu (Kelompok II). Setelah 12 minggu konsentrasi spermatozoa kelompok I menurun sebesar 69,48% dengan tingkat pencapaian azoospermia 0%, dan kelompok II menurun tajam sebesar 99,95% dengan azoospermia 80%, dan 20%-nya adalah oligozoospermia berat (mendekati azoospermia) dengan konsentrasi spermatozoa <0,1 juta/ml. Kemudian penelitian dilanjutkan sampai pada tahun 2004 yang menghasilkan pria 100% azoospermia (Kelompok II).

Pencapaian 100% azoospermia sudah cukup efektif bila ditinjau dari sebagian tujuan kontrasepsi pria<sup>1</sup>. Azoospermia terjadi karena terhambatnya perkembangan sel germinal karena adanya penekanan hormon testosteron di testis sebagai akibat dari adanya mekanisme umpan balik negatif (*negative feed-back*) poros hipotalamus hipofisis testis. Pemberian hormon testis pada penelitian diatas mempengaruhi poros hipotalamus hipofisis sehingga menurunkan testosteron di testis yang kemudian menyebabkan tercapainya azoospermia melalui penekanan spermatogenesis pada testis.

## **TUJUAN PENELITIAN**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui konsentrasi spermatozoa testis setelah penyuntikan TU+DMPA pada tikus. Dan menganalisis hubungan konsentrasi spermatozoa tikus (*Rattus sp.*) pada beberapa kondisi perlakuan TU+DMPA.

## **METODE**

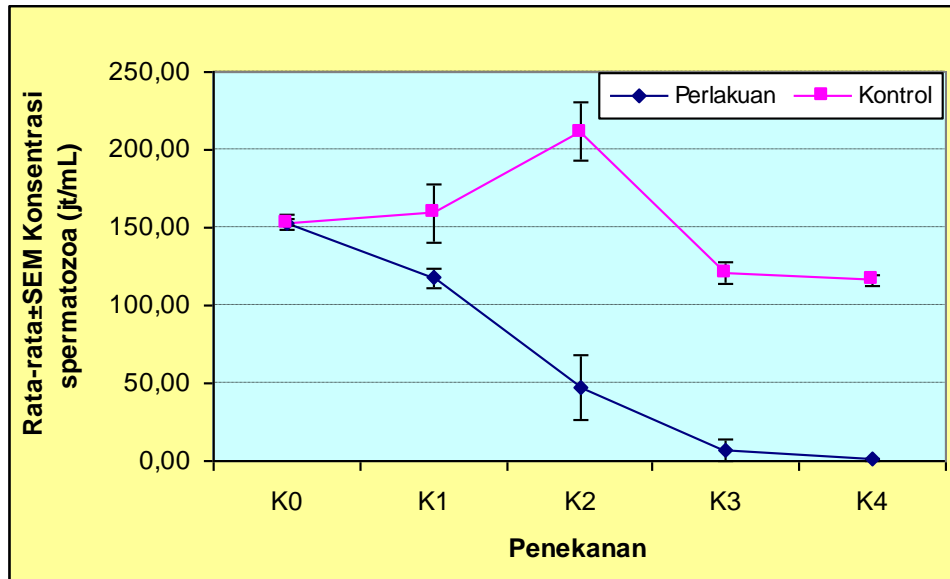
Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen murni (*true experiment*) dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan beberapa kondisi perlakuan. Hewan percobaan (tikus (*Rattus sp.*) jantan strain Sprague-Dawley) dikelompokkan berdasarkan beberapa kondisi perlakuan dalam penelitian, yaitu: K0 (praperlakuan), K1 (penekanan 6 minggu setelah penyuntikan), K2 (penekanan 12 minggu setelah penyuntikan), K3 (penekanan 18 minggu setelah penyuntikan) dan K4 (penekanan 24 minggu setelah penyuntikan). Masing-masing perlakuan disertai dengan kontrolnya.

Penyuntikan kombinasi TU+DMPA dilakukan berdasarkan metoda Moeloek *et al.*, (2001). TU diberikan pada tiap 6 minggu sekali. Sedangkan DMPA dilakukan setiap 12 minggu. Setelah tikus dibedah, testis dan epididimis diambil dan secara hati-hati dibersihkan dengan garam fisiologis. Kemudian dilakukan penghitungan konsentrasi spermatozoa epididimis.

Model rancangannya penelitian eksperimen ini dipilih karena diharapkan dapat mengungkap akan adanya pengaruh terhadap beberapa kondisi perlakuan TU+DMPA.

## HASIL

Berdasarkan hasil pengamatan konsentrasi spermatozoa tikus pada tiap kelompok perlakuan yaitu: pada K0 (praperlakuan)  $152,87 \pm 10,91$  jt/mL dan kontrol  $153,33 \pm 4,81$  jt/mL. Pada K1 (minggu ke-6) turun menjadi  $117,93 \pm 13,88$  jt/mL dan kontrol  $159,27 \pm 41,31$  jt/mL. Pada K2 (minggu ke-12) turun lagi menjadi  $47,20 \pm 45,42$  jt/mL dan kontrol  $211,44 \pm 41,55$  jt/mL. Pada K3 (minggu ke-18) mengalami penurunan konsentrasi menjadi  $6,67 \pm 15,94$  jt/mL dan kontrol  $120,47 \pm 15,94$  jt/mL. Dan pada K4 (minggu ke-24) konsentrasi turun hingga mencapai  $0,87 \pm 1,76$  jt/mL (mendekati azoospermia) dan kontrol  $116,00 \pm 6,84$  jt/mL. Hasil ini dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Konsentrasi spermatozoa pada kelompok perlakuan (Rata-rata±SEM)

Dari grafik konsentrasi spermatozoa diatas dapat kita lihat bahwa terjadi penurunan konsentrasi spermatozoa mulai K1 (penekanan 6 minggu setelah penyuntikan) hingga K4 (penekanan 24 minggu setelah penekanan) mendekati azoospermia.

## PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian terlihat adanya penurunan konsentrasi spermatozoa setelah penyuntikan TU+DMPA pada masing-masing kelompok perlakuan (gambar 1). Pemberian kombinasi TU+DMPA jangka panjang pada penelitian ini untuk membuktikan tercapainya azoospermia agar dapat digunakan sebagai alat kontrasepsi pada pria. Berdasarkan penelitian Moeloek *et al.*, (2001)<sup>4</sup> tentang kontrasepsi hormonal pria di Indonesia dengan penyuntikan TU+DMPA jangka panjang dapat mencapai 100% azoospermia.

Pada penelitian ini penyuntikan TU+DMPA jangka panjang menyebabkan penurunan konsentrasi sperma. Penurunan konsentrasi spermatozoa ini dimulai pada K1 (penekanan 6 minggu) hingga mendekati azoospermia pada K4 (penekanan 24 minggu) setelah dilakukan penyuntikan TU+DMPA.

Penyuntikan TU+DMPA mempengaruhi pengaturan hormonal melalui hipotalamus hipofisis sehingga menyebabkan terjadinya penurunan GnRh yaitu: LH dan FSH secara bermakna, karena

adanya penekanan langsung terhadap hipofisis atau menekan hipotalamus untuk memproduksi GnRH. Proses spermatogenesis akan tertekan jika produksi FSH dan LH menjadi menurun. Jika hal ini berlangsung lama maka akan dapat menyebabkan azoospermia<sup>5</sup>.

Dengan demikian azoospermia terjadi karena terhambatnya perkembangan sel germinal karena adanya penekanan hormon testosteron di testis sebagai akibat dari adanya mekanisme umpan balik negatif (*negative feed-back*) poros hipotalamus hipofisis testis. Pemberian hormon testis pada penelitian diatas mempengaruhi poros hipotalamus hipofisis sehingga menurunkan testosteron di testis yang kemudian menyebabkan tercapainya azoospermia melalui penekanan spermatogenesis pada testis.

Penurunan jumlah konsentrasi spermatozoa hingga mendekati azoospermia (K4) setelah dilakukan penyuntikan TU+DMPA dapat juga disebabkan karena adanya peristiwa kematian sel germinal testis. Pada rodensia, peningkatan kematian sel germinal juga diinduksi oleh gangguan luar seperti perubahan hormonal, paparan zat racun atau radiasi. Apoptosis sel germinal yang masif pada manusia yang terjadi secara *in vitro* dikultur di bawah keadaan tanpa serum, tampak sel-sel apoptotik utama adalah spermatosit pakiten dan spermatid bundar. Selain itu tampak pula perbedaan spesies dan perbedaan etnis dalam kejadian apoptosis testis<sup>6,7</sup>.

Pencapaian azoospermia karena pemberian hormon juga dapat terjadi melalui peningkatan peristiwa apoptosis (kematian sel secara terprogram) pada sel geminal. Ge *et al.*, (1999)<sup>8</sup> melaporkan bahwa penekanan terhadap spermatogenesis dapat terjadi juga melalui mekanisme apoptosis. Hal ini merupakan mekanisme tambahan tetapi cukup penting untuk menyatakan aktivitas anti-spermatogenik dalam pencapaian azoospermia.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Penyuntikan kombinasi TU+DMPPA dapat menyebabkan penurunan konsentrasi spermatozoa tikus. Penurunan ini mulai terjadi pada penekanan 12 minggu setelah penyuntikan dan berlanjut hingga mencapai azoospermia pada penekanan 24 minggu setelah penyuntikan (nilai  $p < 0,05$ ). Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat aktivasi faktor lain yang mempengaruhi penurunan konsentrasi spermatozoa tikus. Kiranya hasil penelitian ini dapat berguna sebagai ilmu dasar yang mendukung proses belajar mengajar.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Nieschlag E, Behre HM, Engelmann U, Schwarzer U. Male Contribution to Contraception. Dalam: Nieschlag E, Behre HM, eds. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*. Heidelberg: Springer. 2000: 399-418.
2. Hair WM, Wu FCW. Male contraception: prospects for the new millennium. *Asian J Androl* 2000; 2: 3-12
3. Reddy PRK. Hormonal contraception for human males: prospects. *Asian J Androl* 2000 Mar; 2: 46-50
4. Moeloek N., DA. Pujianto, R. Agustin, KM. Arsyad, P. Waluyo, Y Priyugiharta, MT. Bizvo MT. Achieving azoospermia by injections of testosterone undecanoate alone or combined with depot medroxyprogesterone acetate in Indonesian men (Jakarta center study). In: Robeire B, Chemes H and Morales CR, eds. *Proc 7th International Congress of Andrology*. Montreal, Canada. Medimond Publishing Company, Inc. 2001: 545-550
5. Francavilla S, D'Abrazio P, Cordeschi G, Pelliccione F, Necozone S, Ullisse S, Propersi G, Francavilla F. Fas expression correlates with human germ cell degeneration in meiotic and post meiotic arrest of spermatogenesis. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 213-220.

6. Reed J. Mechanisms of Apoptosis. Warner-Lambert/Parke-Davis Award Lecture. Am J of Pathology, 2000; 157:5: 1415-1430
7. Nieschlag E, Hoogen H, Bölk M, Schuster H, Wickings EJ. Clinical trial with testosterone undecanoate for male fertility control. Contraception 1978; 18(6): 607-615
8. Ge YF, Huang YF, Zhang GY, Wang XH, Xu YP. Studies on apoptosis of spermatogenic cells in normal fertile men treated with supraphysiological doses of testosterone undecanoate. Asian J Androl 1999; 1: 155-158