

TESIS

**PENGARUH ALPRAZOLAM TERHADAP KADAR MDA
TESTIS DAN KUALITAS SPERMATOZOA MENCIT (*Mus
musculus*) MODEL STRES KRONIS**



QONI OKTANTI

NIM 011714653014

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

TESIS

**PENGARUH ALPRAZOLAM TERHADAP KADAR MDA
TESTIS DAN KUALITAS SPERMATOZOA MENCIT (*Mus
musculus*) MODEL STRES KRONIS**

**QONI OKTANTI
NIM 011714653014**

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

**PENGARUH ALPRAZOLAM TERHADAP KADAR MDA
TESTIS DAN KUALITAS SPERMATOZOA MENCIT (*Mus
musculus*) MODEL STRES KRONIS**

TESIS

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

Oleh :

**QONI OKTANTI
011714653014**


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

LEMBAR PENGESAHAN

TESIS INI TELAH DIUJI
PADA TANGGAL, 27 JANUARI 2020

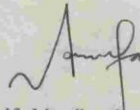
Oleh

Pembimbing I



Dr. Reny I'tishom, M.Si
NIP. 19711023 200212 1 001

Pembimbing II



Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si
NIP. 19700915199802 2001

Mengetahui,

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



Dr. Hermanto Tri Joewono, dr., Sp. OG(K)
NIP. 19560128 198603 1 009

iv

LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada
Program Studi Ilmu Kesehatan Reproduksi Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Pada Tanggal : 27 Januari 2020

Panitia Penguji,

Ketua : Dr. Margarita Maria Maramis, dr., Sp. KJ (K)

Anggota : 1. Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes.

2. Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes.

3. Dr. Reny I'tishom, M.Si

4. Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Tesis

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Tesis berjudul :

Pengaruh Alprazolam terhadap Kadar MDA Testis dan Kualitas Spermatozoa Mencit (*Mus musculus*) Model Stres Kronis

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

Surabaya, 27 Januari 2020



Qoni Oktanti

NIM. 011714653014

UCAPAN TERIMA KASIH

Banyak kata tidak bisa dengan lugas diungkapkan, selain bentuk bersyukur atas limpahan rahmat dan karunia ALLAH SWT, indahnya kesempatan yang diberikan pada penulis, sehingga tesis dengan judul “Pengaruh *alprazolam* terhadap kadar MDA testis dan kualitas spermatozoa mencit (*Mus musculus*) model stres kronis” dapat selesai penyusunannya.

Ucapan terima kasih, tidak hanya sekedar kata-kata dan penghargaan setinggi-tingginya penulis ucapkan kepada Dr. Reny I'tishom, M.Si, selaku pembimbing I yang dengan penuh perhatian telah mencurahkan waktu dan dukungan moril kepada peneliti dalam memberikan dorongan dan saran terbaik.

Terima kasih sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya, penulis ucapkan kepada Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si, selaku Pembimbing II, dengan perhatian dan waktu yang disisihkan beliau dalam memberikan bimbingan dan saran merupakan hal yang berharga dalam penyusunan tesis ini.

Terima kasih tak terhingga pada Dr. Margarita Maria Maramis, dr., Sp.KJ(K), Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes., Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes., selaku para penguji yang dengan ikhlas meluangkan waktu dan segala pemikiran berharga.

Dengan berakhirnya penyusunan tesis ini, perkenankan penulis untuk mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA., selaku Rektor Universitas Airlangga Surabaya, yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis untuk menempuh dan menyelesaikan pendidikan.
2. Prof. Dr. Soetojo., dr., Sp.U, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Program Magister.
3. Bapak Aliyul Qodri, Ibu Zulaicha dan Ibu Ani Mukaya, orang tua penulis, dengan ikhlas mengiringi langkah dengan doa, serta dukungan moril dan finansial. Ananda Ria Puspitasari, Fabrina Indra Rukmana dan Ria Putri Lestari, beserta seluruh saudara dan sahabat yang telah sabar dan setia memotivasi serta menemani hingga membantu proses pembuatan tesis.
4. Koordinator Kota PKH kota Surabaya, seluruh pendamping-APD PKH Kota Surabaya dan tim Srikandi Lakarsantri, mbak Shanaz dan mbak Erma yang telah banyak memberikan kesempatan saya menempuh pendidikan, barakallah.
5. Teman-teman IKR angkatan 2017, spesial kepada rekan penelitian terbaik Fedelita Aistania Putri, Luh Ayu, Intan dan sahabat pejuang tesis mbak Mienna, Risya, Elfrida, Lina, mbak Berlin dan Fitria selalu memberikan arahan dengan lengkap.
6. Petugas laboratorium Biologi kedokteran Pak Budi dan Pak Widodo, petugas laboratorium Biokimia Pak Alfian petugas lab PA Pak Ari dan petugas admin pasca FK, seluruhnya membantu dengan sangat sinergis.

RINGKASAN

PENGARUH ALPRAZOLAM TERHADAP KADAR MDA TESTIS DAN KUALITAS SPERMATOZOA MENCIT (*Mus musculus*) MODEL STRES KRONIS

Qoni Oktanti

Infertilitas adalah masalah sosial yang terjadi pada pasangan suami istri (Sharma *et al*, 2011). Infertilitas menjadi masalah pada 10-15% pasangan suami istri dan menjadi hal penting di bidang klinis (Fritz, 2011). Berdasarkan data WHO, sebesar 51,2% penyebab infertilitas dikarenakan faktor reproduksi pria. Penyebab infertilitas pada pria paling besar diakibatkan oleh gangguan HPA-aksis, yaitu sebesar 20% (Velu *et al*, 2017).

Sistem HPA-aksis dan endokrin mempengaruhi kualitas spermatogenesis (Sharma *et al*, 2011). Salah satu penyebab terjadi gangguan pada HPA aksis dan endokrin adalah stres. Stres secara signifikan meningkatkan kadar MDA dan menurunkan kadar SOD, menunjukkan hubungan yang positif dengan peroksidase lipid. (Myin *et al*, 2017). *Malondialdehyde* (MDA) merupakan produk *aldehyde* yang reaktif dan mutagenik dari peroksidasi lipid dalam cairan seminalis (Colagar *et al*, 2013). Respon stres diketahui dapat mengganggu aktivasi dari hipotalamus dan hipofisis, sehingga hal ini juga dapat memicu hormon reproduksi dan juga produksi testosteron oleh hipofisis anterior yang dikendalikan oleh hipotalamus (Lopez *et al*, 2016).

Alprazolam banyak diresepkan pada pasien dengan gangguan kecemasan karena efek kerjanya yang begitu cepat dan sering menjadi rujukan terapi untuk stres akut. Pada penggunaan *alprazolam* belum ada penelitian lebih lanjut pada efek reproduksi, karena sering digunakan untuk terapi jarak pendek (Ait-daoud *et al*, 2018). Mekanisme kerja dari *alprazolam* mengikuti mekanisme kerja dari *Benzodiazepine*, yaitu melalui sistem saraf pusat sebagai depresan selektif (Amri, 2012).

Penelitian ini dilakukan untuk melihat perubahan MDA testis dan kualitas spermatozoa dengan indikator motilitas, morfologi dan konsentrasi mencit jantan setelah diberikan paparan stres dengan metode CUMS, kemudian diberi terapi pengobatan *anti anxiety* dosis maksimal dari *alprazolam*. Penelitian ini menggunakan 48 hewan coba mencit (*mus musculus*) jantan.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni (*true experimental*), dengan pemenuhan kriteria adanya kelompok kontrol (positif dan negatif), kelompok perlakuan dan randomisasi sampel (Armitage, *et al.*, 2002). Hewan coba yang dilakukan dalam penelitian adalah mencit (*Mus musculus*) galur *Balb-c* yang diambil dari rumah peternakan hewan (*breeder*) kota Malang, di bawah pengawasan dokter hewan Dinas Pertanian dan Ketahanan Pangan Kota Malang. Penelitian diawali dengan proses aklimatisasi pada hewan coba, kemudian dilakukan randomisasi sampel pada tiga kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (K0), hewan coba tidak diberikan perlakuan ataupun obat apapun, kelompok kontrol positif (K1), yaitu hewan coba hanya diberikan perlakuan CUMS selama masa spermatogenesis hingga proses pembedahan saat terminasi. Kelompok

terakhir merupakan kelompok perlakuan (K2), dimana hewan coba diberikan stresor dan diberikan obat *anti anxiety* yaitu *alprazolam* dengan cara sonde lambung.

Hasil penelitian pada kadar MDA testis menunjukkan Kelompok kontrol (K0) dengan rerata $4,33 \pm 4,20$, pada K1 rerata $13,26 \pm 7,66$ dan pada K2 $7,94 \pm 6,22$. Uji beda antar kelompok menggunakan uji *Kruskal-wallis* dan didapatkan nilai $p=0,004$ ($p < 0,05$), dimana ada perbedaan antar kelompok, yaitu antara K0 dan K1 dengan nilai $p=0,001$. Pada analisis data motilitas spermatozoa didapatkan rerata $67,71 \pm 8,28$ pada K0, $54,64 \pm 6,38$ pada K1 dan $53,93 \pm 9,75$ pada K2. Uji beda antar kelompok menggunakan uji ANOVA dan didapatkan nilai $p=0,000$ ($p < 0,05$), didapatkan ada perbedaan antara kelompok K0 dan K1 dengan nilai $p=0,000$ dan antara kelompok K0 dan K2 dengan nilai $p=0,000$, sedangkan antara K1 dan K2 tidak ada perbedaan bermakna dengan nilai $p=0,820$. Pada analisis data morfologi spermatozoa didapatkan rerata $52,50 \pm 6,09$ pada K0, $39,93 \pm 5,78$ pada K1 dan $40,00 \pm 8,79$ pada K2. Uji beda antar kelompok menggunakan uji ANOVA dan didapatkan nilai $p=0,000$ ($p < 0,05$), didapatkan perbedaan antara kelompok K0 dengan K1 dan K2 dengan nilai $p=0,000$, sedangkan pada K1 dan K2 didapatkan tidak ada perbedaan bermakna dengan $p=0,979$. Pada analisis data konsentrasi spermatozoa, didapatkan rerata $7225000,00 \pm 4170904,255$ pada K0, $7665000,00 \pm 2695397,074$ pada K1 dan $7315714,29 \pm 2881171,541$ pada K2. Uji beda menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan didapatkan nilai $p=0,67$ ($p > 0,05$) yang menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada konsentrasi spermatozoa antar kelompok

Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian *alprazolam* tidak menurunkan kadar MDA testis, motilitas, konsentrasi spermatozoa serta tidak meningkatkan morfologi normal spermatozoa pada mencit (*Mus musculus*) model stres kronis.

SUMMARY**THE EFFECT OF ALPRAZOLAM TO MDA TESTES LEVELS AND SPERMATOZOA QUALITY IN MICE (*Mus musculus*) CHRONIC STRESS MODEL****Qoni Oktanti**

Infertility is a social problem that occurs in married couples (Sharma et al, 2011). Infertility is a problem in 10-15% of married couples and is of clinical importance (Fritz, 2011). Based on WHO data, 51.2% of the causes of infertility are due to male reproductive factors. The biggest cause of infertility in men is caused by HPA-axis disorders, which is 20% (Velu et al, 2017).

The HPA-axis and endocrine systems influence the quality of spermatogenesis (Sharma et al, 2011). One of the causes of disruption in the HPA axis and endocrine is stress (Velu et al, 2017). Stress significantly increases MDA levels and decreases SOD levels, showing a positive relationship with lipid peroxidase. (Myin et al, 2017). Malondialdehyde (MDA) is a reactive and mutagenic aldehyde product from lipid peroxidation in seminal fluid (Colagar et al, 2013). The stress response is known to interfere with activation of the hypothalamus and pituitary, so this can also trigger reproductive hormones and also testosterone production by the anterior pituitary controlled by the hypothalamus (Lopez et al, 2016).

Alprazolam is widely prescribed in patients with anxiety disorders because of its rapid effects and often becomes a therapeutic reference for acute stress. In the use of alprazolam there has been no further research on reproductive effects, because it is often used for short-range therapy (Ait-Daoud et al, 2018). The mechanism of action of alprazolam follows the mechanism of action of Benzodiazepines, it works through the central nervous system as a selective depressant (Amri, 2012).

This study was conducted to see changes in testicular MDA and spermatozoa quality with indicators of motility, morphology and concentration of male mice after being given stress exposure by the CUMS method, then given the maximum dose of anti-anxiety treatment from alprazolam. This study used 48 male mice (*mus musculus*).

This research is a pure experimental study (true experimental), with the fulfillment of the criteria for the control group (positive and negative), the treatment group and randomization of the sample (Armitage, et al., 2002). Experimental animals that were carried out in the study were mice (*Mus musculus*) Balb-c strain taken from Malang city animal breeding house, under the supervision of a veterinarian from the Malang City Agriculture and Food Security Department. The study began with the acclimation process in experimental animals, then randomized samples were carried out in three groups, namely the negative control group (K0), the experimental animals were not given any treatment or medication, the positive control group (K1), ie the experimental animals were only given CUMS treatment during the spermatogenesis to the surgical process at termination. The last group is the treatment group (K2), where the experimental animals were given a stressor and

given an anti anxiety drug that is alprazolam with the trademark alganax maximum dose, which is 4 mg / day given by gastric sonde.

The results of MDA testes showed K0 with a mean of 4.33 ± 4.20 , at K1 averaging 13.26 ± 7.66 and at K2 7.94 ± 6.22 . Different test between groups using the Kruskal-Wallis test and the value of $p = 0.004$ ($p < 0.05$), where there are differences between groups, namely between K0 and K1 with a value of $p = 0.001$. In the analysis of spermatozoa motility data obtained an average of 67.71 ± 8.28 at K0, 54.64 ± 6.38 at K1 and 53.93 ± 9.75 at K2. Different test between groups using the ANOVA test and the value of $p = 0,000$ ($p < 0.05$), there was a difference between groups K0 and K1 with a value of $p = 0,000$ and between groups K0 and K2 with a value of $p = 0,000$, while between K1 and K2 had no significant difference with $p = 0.820$. In the analysis of spermatozoa morphological data, the mean was 52.50 ± 6.09 at K0, 39.93 ± 5.78 at K1 and 40.00 ± 8.79 at K2. Different test between groups using the ANOVA test and p value = $0,000$ ($p < 0.05$), obtained differences between groups K0 with K1 and K2 with $p = 0,000$, while in K1 and K2 there was no significant difference with $p = 0.979$. In the analysis of spermatozoa concentration data, averaged $7225000.00 \pm 4170904.255$ at K0, $7765000.00 \pm 2695397.074$ at K1 and $7315714.29 \pm 2881171.541$ at K2. Different test used the Kruskal-Wallis test and the value of $p = 0.67$ ($p > 0.05$) showed no significant difference in spermatozoa concentration between groups. groups using the Kruskal Wallis test and $p = 0.67$ ($p > 0.05$) was obtained.

The conclusion of this study is the administration of alprazolam can not reduce testicular MDA levels, motility, spermatozoa concentration and does not improve the normal morphology of spermatozoa in mice (*Mus musculus*) chronic stress model.