

DISERTASI

MEKANISME PENURUNAN KUALITAS SPERMATOZOA PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*) JANTAN YANG BERAKTIVITAS FISIK BERAT DAN DIPAJAN PANAS



DODY TARUNA

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

DISERTASI

MEKANISME PENURUNAN KUALITAS SPERMATOZOA PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*) JANTAN YANG BERAKTIVITAS FISIK BERAT DAN DIPAJAN PANAS

DODY TARUNA

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**MEKANISME PENURUNAN KUALITAS SPERMATOZOA
PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*) JANTAN YANG
BERAKTIVITAS FISIK BERAT DAN DIPAJAN PANAS**

DISERTASI

Untuk Memperoleh Gelar Doktor
Dalam Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
dan dipertahankan di hadapan Panitia
Ujian Akhir Tahap 2 (Terbuka)

Hari : Senin
Tanggal : 25 April 2022
Pukul : 10.00 WIB.

Oleh:

**Dody Taruna
011517017302**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

MEKANISME PENURUNAN KUALITAS SPERMATOZOA PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*) JANTAN YANG BERAKTIVITAS FISIK BERAT DAN DIPAJAN PANAS

YANG TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 11 APRIL 2022

Oleh :

Promotor



Prof. Dr. Aryati, dr., M.S., Sp.PK(K).
NIP. 196308151990022001

Kopromotor



Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes.
NIP. 198008282006041002

**Disertasi ini telah diuji dan dinilai
oleh panitia penguji Ujian Tahap 1 (Tertutup)
pada tanggal 04 april 2022**

PANITIA PENGUJI :

Ketua : 1. Prof. Dr. Widjiati, M.Si.,drh.
Anggota : 2. Prof. Dr. Aryati, dr., MS., Sp.PK(K)
3. Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes.
4. Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr., MS.
5. Prof. dr.Budi Mulyono, SpPK(K), MM.
6. Dr. H. Budi Utomo, dr., M.Kes.
7. Dr. Lilik Herawati, dr.,M.Kes.
8. Dr. Dr. Reny I'tishom, S.Pi.,M.Si.

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor : 163/UN3.1.1/HK/2022
Tanggal : 04 Maret 2022

SURAT PERNYATAAN PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dody Taruna
NIM : 011517017302
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran (S3)
Alamat / No. Telp : Simo Gunung Barat Tol 2 No. 53 A Surabaya / 089527836999

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Disertasi saya ini adalah asli, benar-benar hasil karya sendiri, dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatas-namakan saya, serta bukan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiatism*) hasil karya orang lain. Disertasi ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Airlangga, maupun di Perguruan Tinggi lainnya;
2. Dalam Disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar kepustakaan;
3. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya. Apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis Disertasi ini, serta sanksi-sanksi lainnya sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Surabaya, April 2022
Yang membuat pernyataan

A handwritten signature in black ink is written over a portion of a 10,000 Indonesian Rupiah banknote. The banknote is partially visible, showing the number '10000' and the words 'MEKARAI TEPE'.

Dody Taruna
NIM. 011517017302

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa, Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, atas semua berkat, rahmat, dan karunia-Nya sehingga disertasi ini dapat saya selesaikan. Disertasi ini dapat terselesaikan berkat bimbingan, semangat, dorongan, arahan, saran dan koreksi dari banyak pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini saya menghaturkan terima kasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat :

Prof. Dr. Aryati, dr.,MS.,Sp.PK(K), sebagai Promotor, yang dengan penuh perhatian, kesabaran, pengertian dan keikhlasan telah membimbing, memberikan dukungan, motivasi, arahan dan selalu meluangkan waktu untuk berdiskusi, memberikan koreksi serta memberikan wawasan yang luas kepada saya, sehingga disertasi ini dapat diselesaikan dengan baik.

Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes. sebagai Ko Promotor, yang dengan penuh perhatian, kesabaran, pengertian dan keikhlasan telah membimbing, memberikan dukungan, selalu meluangkan waktu untuk berdiskusi, serta memberikan saran dan wawasan yang luas untuk berdiskusi dan memberikan masukan pada disertasi ini.

Dengan selesainya disertasi ini, saya mengucapkan terimakasih yang sebesar- besarnya kepada :

Prof. Dr. Muhammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA, selaku Rektor Universitas Airlangga beserta jajarannya, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K)., Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga; Dr. Achmad Chusnu R., dr., Sp.THT-KL(K)., FICS, Wakil Dekan 1; Dr. Hanik Badriyah Hidayati, dr., Sp.S(K)., Wakil Dekan II; Dr.Sulistiawati,dr.,M.Kes., Wakil Dekan III, beserta seluruh jajaran atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan Program Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr., Sp.OG(K)., selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga beserta jajarannya yang telah membantu, memberikan motivasi, dukungan dan semangat selama mengikuti dan menyelesaikan Program Doktor Pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Rektor Universitas Hang Tuah Surabaya Bapak Prof. Dr. Ir. Supartono, M.M., CIQaR. dan mantan Rektor Universitas Hang Tuah Surabaya Bapak Dr. Ir. Sudirman, SIP., SE., MAP., beserta seluruh jajaran pimpinan yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk mengikuti pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Seluruh sejawat pimpinan di lingkup Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, yang terhormat Djatiwidodo Edi P., dr., M.Kes., SpKl., Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah; Sulantari, dr., SpTHT-KL., mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah; Sakti Hoetama, dr., SpU., mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah; Wienta Diarsvitri, dr., M.Sc., PhD., FISPH., FISC.M., Wakil Dekan I; Saptono Putro, dr., MMRS., Wakil Dekan II, Dr. Herin Setianingsih, dr., M.Kes., Wakil Dekan III; beserta seluruh teman sejawat dosen dan tenaga kependidikan, Mas Ponco, Mas

Guswanto, Mas Budi, Mbak Linda, Mas Kris, Mas Heri, Mas Dwi, Mbak Onny, Mbak Dyah, Mbak Erna, Mbak Yuli, Mbak Anteng, Mbok Luh Supadmi, Mbak Mamiek atas segala dukungan dan kerjasama yang sangat baik dalam menjalankan tugas keseharian dan semangat serta motivasi yang diberikan kepada saya selama mengikuti pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Seluruh tim penguji untuk disertasi ini Prof. Dr. Aryati, dr., MS., Sp.PK(K); Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes; Prof. Dr. Widjiati, drh., M.Si.; Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr., MS.; Dr. Reny I'tishom S.Pi., M.Si.; Dr. H. Budi Utomo, dr., M.Kes.; Dr. Lilik Herawati, dr., M.kes.; selaku penguji atas saran, bimbingan, masukan yang berharga dan solusi yang terbaik serta waktu yang diberikan kepada saya dalam menyelesaikan disertasi. Prof. dr. Budi Mulyono, MM, Sp.PK(K), selaku penguji eksternal dari bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada, atas masukan, dan arahnya. Dr. H. Budi Utomo, dr., M.Kes., selaku pembimbing statistik atas dorongan, saran, masukan dan solusi luar biasa yang diberikan.

Komite Kelaikan Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, atas masukan dan arahan yang telah diberikan untuk kelancaran pelaksanaan penelitian disertasi ini. Staf Laboratorium Embriologi FKH Universitas Airlangga Surabaya atas semua bantuannya selama pelaksanaan pekerjaan penelitian disertasi ini.

Para dosen Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor yang sangat saya hormati, Dr. Hudi Winarso, dr., Sp.And., Prof. Dr. Widjiati, M.Si., drh., Prof. Soetjipto, dr., MS., Ph.D.; Prof. Dr. Harjanto JM, dr., AIFM (alm); Prof. Dr. Paulus Liben, dr., MS. (alm); Dr. Ngakan Made Rai, drh., MS.; Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr., MS.; Prof. Retno Handajani, dr., MS., Ph.D; Prof. Dr. Indri Safitri, dr., MS; Prof. Dr. Suhartati, dr., MS; Siti Pariani, dr., MS., M.Sc., PhD; Dr. Sunarjo, dr., MS., MSc.; Dr. Hari Basuki, dr., M.Kes.; Dr. Florentina Sustini, dr., MS.; Widodo LP, dr., MPH., PhD.; Dr. Gondo Mastutik, drh., M.Kes. dan segenap Dosen Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga yang telah memberikan pengetahuan dan ketrampilan yang sangat bermanfaat bagi disertasi ini.

Seluruh teman sejawat di bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Choesnan Effendy, dr., MS., AIF., Eric Mayo Dagradi Kabat, dr., M.Kes., Stefanus Djoni Husodo, dr., M.Kes., Dr. Indri Ngesti R., dr., M.Kes., Asami Rietta K., dr., M.Si. , laboran bagian faal, Pak Slamet, Pak Munir, Mas Didik, atas segala dukungan, kerjasama, dan semangat yang diberikan kepada saya selama mengikuti pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Ucapan terimakasih secara khusus saya sampaikan kepada sejawat, senior, sahabat, saudara saya, Dr. R. Varidianto Yudo Tjahjono, dr., M.Kes., yang banyak membantu dalam menyelesaikan disertasi ini tidak kenal waktu dan hari, serta memberikan dorongan dan semangat untuk segera menyelesaikan pendidikan ini. Ucapan terimakasih saya sampaikan juga kepada Ibunda Irmawati Dikman, dr., M.Kes.; Irma A. Pasaribu, dr., SpM., Dr. Prawesty Diah Utami, dr., M.Ked., Henry Purbowo Sintoro, Sp.B-TKV., FIHA.; Ronald Pratama Adiwinoto, dr., M.Kes.Trop.; Wahyu Prasasti Mutiadesi, dr., M.Biomed.; Liliawanti, dr., M.Biomed.; Peppy Nawangsasi, dr., M.Si.; Tamam Jauhar, S.Sos, dr., M.Si.; Verna Biutifasari, dr., Sp.PK.; Prima Arundani, dr., M.Kes.; Mita Herdiyanti, dr., Sp.OG; Rahadianto Tjandra, dr., Sp.PK.; Intan Komala, dr.,

Sp.JP., FIHA.; Risma Simatupang, dr., M.Si.; Dr. Herin Setianingsih, dr., M.Kes.; Dr. Retno Budiarti, dr., M.Kes.; Dr. Erina Yatmasari, dr., M.Kes.; Dr. Annisa Uliya Rasyida, dr., Msi.; Renata, Sp.KK.; Judya Sukmana, dr., M.Kes., dan teman-teman sejawat dosen Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah yang selalu mendorong, memberikan semangat serta selalu mengingatkan saya untuk segera menyelesaikan disertasi ini.

Para Kepala staf administrasi dan jajarannya di Tata Usaha Pasca Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Dr. Reny I'tishom S.Pi., M.Si; Mbak Adhriyani, Mbak Fitriya, Mbak Mita dan kawan-kawan yang penuh kesabaran dan perhatian selalu membantu saya dalam kelancaran administrasi selama mengikuti pendidikan sampai selesainya penyusunan disertasi ini.

Seluruh teman teman seperjuangan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga angkatan 2015-2016 Kelas Paralel yang telah saling memberikan semangat, motivasi, dan kerjasama yang sangat baik dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Presiden Shotokan Karate Do Indonesia / Shoto-Kai, Soke Fransiscus Fernando Kuhusulla, SE berkat didikan keras dan disiplin beliau sejak kecil saya belajar menjadi manusia yang tidak mudah menyerah dan memiliki daya juang.

Secara khusus saya ingin menghaturkan rasa hormat dan terima kasih yang mendalam kepada kedua orang tua saya, Drs. Suharsono Taruna, Ak. dan Indrawati Laksana serta kedua mertua saya Njoto Handoyo Suwiryo dan Madyana Soeryohadi yang telah membimbing dan selalu mendoakan yang terbaik dengan kasih sayangnya, mendukung pendidikan terbaik bagi saya sehingga mencapai Pendidikan Doktor, untuk merekalah penghargaan tertinggi atas pencapaian selama ini saya persembahkan. Kepada istri saya tercinta Caroline, B.Bus., M.Bus.Syst.(acc). yang telah mengizinkan dan mendukung serta senantiasa menemani saya dengan penuh kesabaran, keikhlasan, ketulusan dan pengorbanan yang luar biasa sehingga saya dapat menyelesaikan semua jenjang pendidikan hingga jenjang Pendidikan Doktor ini. Untuk anak-anak saya tercinta, Angeline Vanya Taruna yang sekarang sudah berbahagia disisi Bapa di Surga, Evelyn Claire Taruna, Nicole Taruna, dan Valerie Taruna, terima kasih atas cinta, doa, dukungan, semangat, pengertian dan kesabarannya selama saya menempuh Pendidikan Doktor ini.

Terimakasih saya ucapkan kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberi saya motivasi, membantu kelancaran Pendidikan dan pembuatan disertasi ini, semoga Tuhan YME membalas semua kebaikan dengan kebaikan dan berkat melimpah dalam kehidupan ini. Tidak lupa saya juga menyampaikan permohonan maaf yang dalam dan tulus kepada semua pihak atas segala kesalahan dan kekhilafan selama menempuh pendidikan. Semoga disertasi ini dapat bermanfaat bagi teman sejawat, tenaga medis serta masyarakat serta dapat memberikan sumbangsih untuk pengembangan di bidang Ilmu Kedokteran khususnya bidang fisiologi olah raga serta memberikan masukan dan wawasan baru bagi para sejawat sekalian. Semoga Tuhan YME selalu melimpahkan berkat, rahmat, dan karunia-Nya kepada kita semua untuk senantiasa menimba dan mengamalkan ilmu yang bermanfaat dan selalu menjadikan kita sebagai hamba yang selalu bersyukur, Amin.

RINGKASAN

MEKANISME PENURUNAN KUALITAS SPERMATOZOA PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*) JANTAN YANG BERAKTIVITAS FISIK BERAT DAN DIPAJAN PANAS

Kebiasaan melakukan aktivitas fisik di pusat kebugaran / gym untuk mempertahankan kebugaran biasanya akan dilanjutkan dengan berendam di dalam *whirlpool* yaitu suatu kolam air yang mengalir dengan suhu 40°C yang dipercaya dapat membuat tubuh relaks. Pajanan panas 40°C sudah memiliki efek merusak dan merupakan faktor risiko infertilitas karena mempengaruhi proses spermatogenesis. WHO (*World Health Organization*) merekomendasikan latihan berupa aktivitas fisik selama 150-300 menit dengan intensitas sedang atau 75-150 menit dengan intensitas berat, atau kombinasi keduanya perminggu. Aktivitas fisik yang teratur dapat meningkatkan kualitas hidup, penurunan kerusakan akibat stress oksidatif, perbaikan pertumbuhan jaringan, remodeling, regenerasi revaskularisasi, dan diferensiasi sel punca (*stem cell*).

Aktivitas fisik dengan intensitas ringan dan sedang dapat memberikan efek positif terhadap kondisi kardiovaskular, sedangkan aktifitas fisik dengan intensitas berat akan memberikan efek yang sebaliknya. Pada saat melakukan aktivitas fisik, kemampuan otot rangka untuk memenuhi permintaan energi yang meningkat dibatasi oleh ketersediaan oksigen dalam jaringan. Dalam keadaan aktivitas fisik terjadi ketidakcukupan pasokan O₂ ke jaringan dibandingkan dengan keperluan jaringan terhadap oksigen (hipoksia relatif). *Hypoxia inducible factor-1* (HIF-1) mempengaruhi aktivitas dari *heat shock factor*. *Hypoxia inducible factor-1* (HIF-1) adalah faktor transkripsi penting yang terlibat dalam respons sel terhadap hipoksia. Dalam kondisi fisiologis, subunitnya terdegradasi dengan cepat di sebagian besar jaringan kecuali testis. HIF-1 secara stabil diekspresikan dalam sel Leydig, yang merupakan sumber utama testosteron untuk laki-laki, dan mungkin mengikat daerah promotor protein pengatur akut steroidogenik (*Steroidogenic acute regulatory protein / STAR*), yang diperlukan untuk sintesis testosteron. HIF-1 α yang merupakan faktor transkripsi utama yang terlibat dalam induksi HSP, dapat mengurangi peradangan umum pada jaringan pembuluh darah, melalui peningkatan yang diinduksi HSF-1 α dalam ekspresi HSP-70.

HSP-70 dapat secara langsung merangsang penghambatan sitokin proinflamasi, termasuk TNF α dan IL-6. HSP-70 dapat mengurangi stres oksidatif dengan berbagai mekanisme termasuk fasilitasi jalur antioksidan. HSP-70 memiliki efek anti inflamasi, termasuk peradangan vascular. Aktivitas fisik meningkatkan kadar vaskular atau mengubah status fosforilasi berbagai HSP-70 dan kondisi ini berhubungan dengan keadaan antiinflamasi. Peningkatan HSP-70 terjadi oleh karena aktivitas fisik dan dipertahankan dengan aktivitas fisik yang berulang (*repetitive exercise/exercise training*). Aktivitas fisik dikaitkan dengan peningkatan ekspresi HSP, terutama HSP-70. *Heat shock protein* memiliki efek anti inflamasi dengan cara menghambat mediator dan inflamasi vaskuler.

Aktivitas fisik dapat menyebabkan perubahan ekspresi enzim antioksidan. Keseimbangan reduksi oksidasi dalam tubuh dapat mengekspresikan enzim antioksidan endogen, antara lain: peroxiredoxin (Prx), thioredoxin (Trx), superoksida dismutase (SOD) dan glutathione peroxidase (Gpx). Aktivitas fisik menonaktifkan spesies oksigen reaktif (ROS) dan mempertahankan dalam tingkat fisiologis. Testosteron disekresikan oleh sel-sel Interstitial Leydig dalam testis, merupakan hormon testis yang paling penting. Testosteron berperan dalam proses spermatogenesis sejak masa pubertas, dan memelihara sistem reproduksi sepanjang masa dewasa, juga berperan dalam proses spermatogenesis pada masa dewasa. Oksigen sangat diperlukan untuk kehidupan; namun, dalam situasi tertentu ia

memiliki efek merusak karena pembentukan radikal bebas atau spesies oksigen reaktif (ROS). Untuk menetralkan ROS terjadi mekanisme enzimatik dan nonenzimatik seluler. Superoksida dismutase (SOD) adalah keluarga enzim yang ada diseluruh tubuh yang berfungsi mengkatalisis dismutasi superoksida. Malondialdehid (MDA) adalah suatu senyawa yang sangat reaktif yang merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid, dan biasanya digunakan sebagai biomarker biologis peroksidasi lipid untuk menilai stres oksidatif. Penurunan kualitas spermatozoa pada tikus putih (*rattus norvegicus*) jantan yang terpajan panas setelah beraktivitas fisik berat masih sangat sedikit diketahui, sehingga penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu upaya pencegahan efektif bagi pria yang terpajan suhu tinggi setelah beraktivitas fisik berat berisiko menjadi infertil.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis mekanisme penurunan kualitas spermatozoa pada tikus putih (*rattus norvegicus*) jantan yang terpajan panas setelah beraktivitas fisik berat dan merupakan penelitian jenis *True Experimental Research* yang menggunakan desain penelitian *Post Test Only Control Group Design* untuk membuktikan perbedaan rerata kadar HIF-1 α , kadar HSP-70, kadar TNF α , kadar IL-6, kadar SOD, kadar MDA, dan kualitas spermatozoa pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang terpajan suhu panas setelah melakukan aktivitas fisik berat dibandingkan dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang tidak terpajan panas setelah melakukan aktivitas fisik berat. Penelitian dimulai dengan membagi tikus menjadi 4 kelompok. Kelompok yang tidak mendapatkan perlakuan aktivitas fisik dan tidak mendapatkan pajanan panas (kelompok K0), kelompok yang tidak mendapatkan perlakuan aktivitas fisik tetapi mendapat pajanan panas diakhir minggu ke-4 (kelompok K1), kelompok yang mendapatkan perlakuan aktivitas fisik intensitas berat dan pajanan panas diakhir minggu ke-4 (kelompok K2), kelompok yang mendapat perlakuan aktivitas fisik intensitas berat tanpa pajanan panas diakhir minggu ke-4 (K3).

Hasil uji Shapiro-Wilk menunjukkan data jumlah HIF-1 α ke-4 kelompok berdistribusi normal ($p>0,05$), sedangkan pada data HSP-70 hanya kelompok K1 yang tidak berdistribusi normal ($p<0,05$). Data testosteron semua kelompok dan data TNF- α kelompok K0 dan K3 berdistribusi normal ($p>0,05$), sedangkan data IL-6 semua kelompok tidak berdistribusi normal ($p<0,05$). Data SOD dan MDA semua kelompok berdistribusi normal ($p>0,05$). Data konsentrasi kelompok K0 dan K1; data motilitas dan viabilitas kelompok K0 dan K2 tidak berdistribusi normal; dan data abnormalitas hanya kelompok K1 yang berdistribusi normal. Perbedaan data antar kelompok dimana semua kelompok berdistribusi normal dianalisis menggunakan analisis varian, sedangkan bila ada kelompok yang tidak berdistribusi normal digunakan uji Kruskal Wallis. Kesimpulan penelitian ini adalah Terdapat perbedaan kadar HIF-1 α , testosteron, TNF α pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang terpajan suhu panas setelah melakukan aktivitas fisik dibandingkan dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang tidak terpajan suhu panas setelah melakukan aktivitas fisik, sedangkan kadar HSP-70, SOD, MDA, dan kualitas spermatozoa tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Dari analisis jalur menggunakan *structural equation model based partial least square* (SEM-PLS) didapatkan koefisien jalur yang kuat sampai paling lemah (0,965 – 0,011) baik interaksi positif maupun negatif. Hasil yang signifikan didapatkan dari jalur aktivitas fisik ke kadar TNF α ($p=0,001$), aktivitas fisik ke kadar MDA ($p=0,043$), aktivitas fisik ke kadar SOD ($p=0,017$), dan kadar SOD ke kadar MDA ($p=0,001$). Kekuatan jalur aktivitas fisik ke kadar TNF- α ($\beta = -0,532$), aktivitas fisik ke kadar MDA ($\beta = 0,408 \times 0,554 = 0,226$), aktivitas fisik ke kadar SOD ($\beta = 0,408$), dan kadar SOD ke kadar MDA ($\beta = 0,554$).

SUMMARY

THE MECHANISM OF SPERMATOZOA QUALITY DEGRADATION IN *RATTUS NORVEGICUS* MALE RAT WITH STRENUOUS PHYSICAL ACTIVITY AND HEAT EXPOSURE

The habit of doing physical activity at the fitness center / gym to maintain fitness will usually be followed by soaking in a whirlpool, which is a pool of flowing water with a temperature of 40°C which is believed to relax the body. Heat exposure 40°C already has a deleterious effect and is a risk factor for infertility because it affects the process of spermatogenesis. WHO (World Health Organization) recommends exercise in the form of physical activity for 150-300 minutes of moderate intensity or 75-150 minutes of high intensity, or a combination of both per week. Regular physical activity can improve quality of life, decrease damage caused by oxidative stress, repair tissue growth, remodeling, revascularization regeneration, and stem cell differentiation. Physical activity with light and moderate intensity can have a positive effect on cardiovascular conditions, while physical activity with high intensity will have the opposite effect. During physical activity, the ability of skeletal muscles to meet increased energy demands is limited by the availability of oxygen in the tissues. In a state of physical activity, there is an insufficient supply of O₂ to the tissues compared to the tissue's need for oxygen (relative hypoxia).

Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) affects the activity of the heat shock factor. Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) is an important transcription factor involved in the cellular response to hypoxia. Under physiological conditions, its subunits are rapidly degraded in most tissues except the testes. HIF-1 is stably expressed in Leydig cells, which are the main source of testosterone for males, and may bind to the promoter region of the steroidogenic acute regulatory protein (Star), which is required for testosterone synthesis. HIF-1 α which is a major transcription factor involved in HSP induction, can reduce general inflammation in vascular tissue, through HSF-1 α -induced increase in HSP-70 expression. HSP-70 can directly stimulate the inhibition of proinflammatory cytokines, including TNF α and IL-6. HSP-70 can reduce oxidative stress by various mechanisms including facilitation of antioxidant pathways. HSP-70 has anti-inflammatory effects, including vascular inflammation. Physical activity increase vascular levels or alter the phosphorylation status of various HSP-70 and these conditions are associated with an anti-inflammatory state. The increase in HSP-70 is due to physical activity and is maintained with repetitive physical activity (repetitive exercise/exercise training). Physical activity was associated with increased expression of HSPs, particularly HSP-70. Heat shock protein has an anti-inflammatory effect by inhibiting vascular mediators and inflammation.

Physical activity can cause changes in the expression of antioxidant enzymes. The balance of oxidation-reduction in the body can express endogenous antioxidant enzymes, including: peroxiredoxins (Prx), thioredoxins (Trx), superoxide dismutases (SOD) and glutathione peroxidases (Gpx). Physical activity inactivates reactive oxygen species (ROS) and maintains them at physiological levels. Testosterone, secreted by the Leydig Interstitial cells in the testes, is the most important testicular hormone. Testosterone plays a role in the process of spermatogenesis since puberty, and maintains the reproductive system throughout adulthood, also plays a role in the process of spermatogenesis in adulthood. Oxygen is indispensable for life; however, in certain situations it has a deleterious effect due to the formation of free radicals or reactive oxygen species (ROS). To neutralize ROS, cellular enzymatic and non-enzymatic mechanisms occur. Superoxide dismutase (SOD) is a family of enzymes present throughout the body that function to catalyze superoxide dismutation. Malondialdehyde (MDA) is a highly reactive compound which is the end product of lipid

peroxidation, and is commonly used as a biological biomarker of lipid peroxidation to assess oxidative stress.

Very little is known about the decrease in the quality of spermatozoa in male white rats (*Rattus norvegicus*) after strenuous physical activity, so that this study is expected to be one of the effective prevention efforts for men who are exposed to high temperatures after strenuous physical activity at risk of becoming infertile. This study aims to analyze the mechanism of decreasing the quality of spermatozoa in male white rats (*Rattus norvegicus*) exposed to heat after strenuous physical activity and is a True Experimental Research type that uses a Post Test Only Control Group Design research design to prove the difference in the mean levels of HIF-1 α , HSP-70 levels, TNF α levels, IL-6 levels, SOD levels, MDA levels, and the quality of spermatozoa in male white rats (*Rattus norvegicus*) that were exposed to heat after strenuous physical activity compared to male white rats (*Rattus norvegicus*) that did not exposed to heat exposure after strenuous physical activity. The study began by dividing the rats into 4 groups. The group that did not receive physical activity treatment and did not get heat exposure (K0 group), the group that did not get physical activity but received heat exposure at the end of the 4th week (K1 group), the group that received high intensity physical activity treatment and heat exposure at the end of the 4th week (K2 group), the group receiving high intensity physical activity without heat exposure at the end of the 4th week (K3).

The results of the Shapiro-Wilk test showed data on the amount of HIF-1 α the 4 groups were normally distributed ($p>0.05$), while in the HSP-70 data only group K1 was not normally distributed ($p<0.05$). Testosterone data for all groups and TNF- α datagroups K0 and K3 were normally distributed ($p>0.05$), while the IL-6 data for all groups were not normally distributed ($p<0.05$). SOD and MDA data for all groups were normally distributed ($p>0.05$). Concentration data for groups K0 and K1; motility and viability data for groups K0 and K2 were not normally distributed; and abnormality data only group K1 which is normally distributed. Differences in data between groups where all groups were normally distributed were analyzed using analysis of variance, whereas if there were groups that were not normally distributed, the Kruskal Wallis test was used. The conclusion of this study is that there are differences in levels of HIF-1 α , testosterone, TNF in male white rats (*Rattus norvegicus*) exposed to heat after physical activity compared to male white rats (*Rattus norvegicus*) that were not exposed to heat after physical activity, while levels of HSP-70, SOD, MDA, and quality of spermatozoa no significant difference was found. From the path analysis using a structural equation model based on partial least squares (SEM-PLS) it is found that the path coefficients are strong to the weakest (0.965–0.011) both positive and negative interactions. Significant results were obtained from physical activity to TNF α levels ($p=0.001$), physical activity to MDA levels ($p=0.043$), physical activity to SOD levels ($p=0.017$), and SOD levels to MDA levels ($p=0.001$). Strength of the physical activity pathway to TNF- levels ($\beta = -0.532$), physical activity to MDA levels ($\beta = 0.408 \times 0.554 = 0.226$), physical activity to SOD levels ($\beta = 0.408$), and SOD levels to MDA levels ($\beta = 0.554$).

ABSTRAK

MEKANISME PENURUNAN KUALITAS SPERMATOZOA PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*) JANTAN YANG BERAKTIVITAS FISIK BERAT DAN DIPAJAN PANAS

Latar Belakang: Kebiasaan beraktivitas fisik di pusat kebugaran / gym untuk mempertahankan kebugaran biasanya akan dilanjutkan dengan berendam di dalam kolam *whirlpool* yaitu suatu kolam air yang mengalir dengan suhu 40°C yang dipercaya dapat membuat tubuh relaks. Paparan panas 40°C sudah memiliki efek merusak dan merupakan faktor risiko infertilitas karena mempengaruhi proses spermatogenesis.

Tujuan: Menganalisis mekanisme penurunan kualitas spermatozoa pada tikus putih (*rattus norvegicus*) jantan yang terpajan panas setelah beraktivitas fisik berat dengan menganalisa perbedaan rerata kadar HIF-1 α , kadar HSP-70, kadar TNF α , kadar IL-6, kadar SOD, kadar MDA, dan kualitas spermatozoa pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang terpajan suhu panas setelah melakukan aktivitas fisik berat dibandingkan dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang tidak terpajan panas setelah melakukan aktivitas fisik.

Metode: Penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratoris. Penelitian ini merupakan penelitian jenis *True Experimental Research* yang menggunakan desain penelitian *Post Test Only Control Group Design*. Unit eksperimentalnya terdiri dari 44 Tikus putih (*Rattus norvegicus*) Penelitian dimulai dengan membagi tikus menjadi 4 kelompok. Kelompok kontrol (kelompok K0), kelompok yang tidak mendapatkan perlakuan aktivitas fisik tetapi mendapat paparan panas diakhir minggu ke-4 (kelompok K1), kelompok yang mendapatkan perlakuan aktivitas fisik intensitas berat dan paparan panas diakhir minggu ke-4 (kelompok K2), kelompok yang mendapat perlakuan aktivitas fisik intensitas berat tanpa paparan panas diakhir minggu ke-4 (K3).

Hasil: Terdapat perbedaan kadar HIF-1 α , testosteron, TNF α pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang terpajan suhu panas setelah melakukan aktivitas fisik dibandingkan dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang tidak terpajan suhu panas setelah melakukan aktivitas fisik, sedangkan kadar HSP-70, SOD, MDA, dan kualitas spermatozoa tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Dari analisis jalur menggunakan SEM-PLS didapatkan hasil yang signifikan didapatkan dari jalur aktivitas fisik ke kadar TNF α ($p=0,001$), aktivitas fisik ke kadar MDA ($p=0,043$), aktivitas fisik ke kadar SOD ($p=0,017$), dan kadar SOD ke kadar MDA ($p=0,001$). Kekuatan jalur aktivitas fisik ke kadar TNF- α ($\beta = -0,532$), aktivitas fisik ke kadar MDA ($\beta = 0,408 \times 0,554 = 0,226$), aktivitas fisik ke kadar SOD ($\beta = 0,408$), dan kadar SOD ke kadar MDA ($\beta = 0,554$).

Kesimpulan: Paparan panas akut 40°C selama 12 jam setelah aktivitas fisik berat tidak memperbaiki motilitas, viabilitas, konsentrasi, dan abnormalitas morfologi spermatozoa. Paparan panas setelah beraktivitas fisik berat menurunkan kualitas spermatozoa melalui jalur sinyal: Aktivitas TNF α , stress oksidatif dan penurunan aktivitas antioksidan SOD.

Kata kunci : Aktivitas fisik berat, paparan panas, TNF α , SOD, MDA, kualitas spermatozoa.

ABSTRACT

THE MECHANISM OF SPERMATOZOA QUALITY DEGRADATION IN *RATTUS NORVEGICUS* MALE RAT WITH STRENUOUS PHYSICAL ACTIVITY AND HEAT EXPOSURE

Background: The habit of doing physical activity at the fitness center / gym to maintain fitness usually followed by soaking in a whirlpool, a pool of flowing water with a temperature of 40°C which is believed to relaxing the body. 40°C heat exposure has a deleterious effect and risk factor for infertility due its effect to spermatogenesis.

Objective: This study aimed to analyze the mechanism of decreasing the quality of spermatozoa in male white rats (*Rattus norvegicus*) which were exposed to heat after strenuous physical activity by analyzing differences in the mean levels of HIF-1 α , HSP-70, TNF α , IL-6, SOD, MDA, and quality of spermatozoa in male white rats (*Rattus norvegicus*) exposed to heat after strenuous physical activity compared to male white rats (*Rattus norvegicus*) that were not exposed to heat after strenuous physical activity.

Methods: This research is a laboratory experimental research. This research is a True Experimental Research type that uses a Post Test Only Control Group Design research design. The experimental unit consisted of 44 white rats (*Rattus norvegicus*). We dividing the rats into 4 groups. The control group (K0 group), the group that did not get physical activity treatment but got heat exposure at the end of the 4th week (K1 group), the group that got high intensity physical activity treatment and heat exposure at the end the 4th week (K2 group), the group that received treatment with high intensity physical activity without heat exposure at the end of the 4th week (K3).

Results: There are differences in the levels of HIF-1 α , testosterone, TNF α in male white rats that were exposed to heat after physical activity compared to male white rats that were not exposed to heat after physical activity, while There were no significant differences in the levels of HSP-70, SOD, MDA, and spermatozoa quality. Analysis using a SEM-PLS, significant results were obtained from physical activity to TNF α levels ($p=0.001$), physical activity to MDA levels ($p=0.043$), physical activity to SOD levels ($p=0.017$), and SOD levels to MDA levels ($p=0.001$).

Conclusion: Acute heat exposure of 40°C for 12 hours after strenuous physical activity did not improve motility, viability, concentration, and morphology abnormality of rat spermatozoa. Heat exposure after strenuous physical activity decreases the quality of spermatozoa through signaling pathways: TNF α activity, oxidative stress and decreased of SOD antioxidant activity.

Keywords : Strenuous activity, heat, TNF α , SOD, MDA, spermatozoa quality.

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Lembar Prasyarat memperoleh Gekar	iii
Lembar Pengesahan	iv
Surat Pernyataan Penelitian	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
RINGKASAN	xiv
ABSTRAK	xv
DAFTAR ISI	xx
DAFTAR GAMBAR	xxi
DAFTAR TABEL	xxii
DAFTAR ISTILAH	xxiii
DAFTAR LAMPIRAN	xxiv

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1	Latar Belakang.	1
1.2	Rumusan Masalah.	6
1.3	Tujuan Penelitian.	7
1.3.1	Tujuan umum.	7
1.3.2	Tujuan khusus.	7
1.4	Manfaat Penelitian.	8
1.4.1	Manfaat teoritis.	8
1.4.2	Manfaat aplikatif.	9

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1	Testis.	10
2.1.1	Pengukuran volume testis.	10
2.1.2	Sistem duktus pada testis.	11
2.1.3	Jenis-jenis sel testis	11
2.1.3.1	Dalam tubulus seminiferous.	11
2.1.3.2	Sel antara tubulus (interstisial sel).	12
2.1.3.3	Sel leydig.	12
2.1.4	Suplai darah dan drainase limfatik.	12
2.1.5	Lapisan testis.	13
2.1.6	Sawar darah testis.	13
2.1.7	Pengaturan suhu.	14
2.1.8	Ekspresi gen dan protein.	15
2.1.9	Perkembangan embriologi testis.	15
2.1.10	Testis pada masa pubertas.	16
2.2	Spermatogenesis dan Spermiogenesis.	17
2.3	Struktur Kromatin Spermatozoa.	17
2.4	Etiologi dan Mekanisme Kerusakan DNA Spermatozoa.	19
2.4.1	Faktor etiologi.	19
2.4.2	Kelainan kemasan kromatin.	20
2.4.3	Spesies oksigen reaktif.	20
2.4.4	Apoptosis.	21
2.5	Mekanisme kerusakan sel yang disebabkan oleh panas.	22

2.6	Testosteron.	23
2.6.1	Definisi testosteron.	23
2.7	<i>Heat Inducible Factor-1</i> (HIF-1).	25
2.8	<i>Heat Shock Protein</i> (Hsp).	26
2.8.1	<i>Heat Shock Protein-70</i> (Hsp-70).	28
2.8.1.1	Fungsi Hsp-70.	29
2.8.1.1.1	Fungsi Hsp-70 pada pelipatan protein (<i>protein folding</i>).	29
2.8.1.1.2	Fungsi Hsp-70 pada apoptosis.	31
2.9	Apoptosis.	33
2.10	Jenis-jenis Antioksidan	34
2.11	Elemen Respon Antioksidan / Antioxidant Response Element (ARE)	36
2.12	Enzim Antioksidan.	37
2.12.1	Superoksida dismutase (SOD).	37
2.12.2	Katalase.	40
2.12.3	Glutation peroksidase.	40
2.13	Malondialdehyde (MDA).	42
2.14	Infertilitas (Ketidaksuburan).	44
2.14.1	Definisi infertilitas.	44
2.14.2	Epidemiologi dan etiologi infertilitas.	44
2.14.2.1	Faktor prognostic.	45
2.14.3	Analisis semen.	46
2.14.4	Frekuensi analisis semen.	46
2.15	Aktivitas Fisik.	47
2.15.1	Definisi aktivitas fisik.	47
2.15.2	Tipe aktivitas fisik.	47
2.15.3	Tingkatan aktivitas fisik.	48
2.15.4	<i>Metabolic equivalent turnover</i> (MET).	49
2.15.5	Kategori tingkat aktivitas fisik dengan jumlah MET.	49
2.15.5.1	Aktivitas berat (<i>vigorous physical activity</i>).	49
2.15.5.2	Aktivitas sedang.	50
2.15.5.3	Aktivitas rendah.	50
2.16	Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>).	50
2.16.1	Klasifikasi Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>).	50
2.16.2	Anatomi dan morfologi alat reproduksi Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>).	52
2.16.2.1	Testis.	53
2.16.2.2	Sel Leydig.	53
2.16.2.3	Perbandingan Sistem Reproduksi Tikus dan Manusia.	54
2.17.	Matriks Penelitian	55
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN		
3.1	Kerangka konseptual.	57
3.2	Penjelasan Kerangka Konseptual.	58
3.2	Hipotesis Penelitian.	58
 BAB 4 METODE PENELITIAN		
4.1	Jenis Penelitian.	61
4.2	Rancangan Penelitian	61
4.3	Populasi, Sampel, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel.	62
4.3.1	Populasi dan sampel.	62
4.3.2	Besar sampel	62

4.3.3	Teknik pengambilan sampel.	63
4.4	Variabel Penelitian.	63
4.4.1	Variabel bebas (Independen).	63
4.4.2	Variabel tergantung (Dependen).	63
4.4.3	Variabel kendali.	64
4.5	Bahan Penelitian dan Alat Penelitian.	64
4.5.1	Bahan penelitian.	64
4.5.1.1	Hewan coba.	64
4.5.1.2	Bahan untuk perlakuan.	65
4.5.2	Bahan untuk Pemeriksaan.	65
4.5.3	Alat penelitian.	65
4.6.	Definisi Operasional.	66
4.7	Materi Penelitian.	67
4.7.1	Bahan penelitian.	67
4.7.2	Alat penelitian.	67
4.8	Metode Pemeriksaan.	67
4.8.1	Teknik pemeriksaan ELISA.	67
4.8.2	Instrumen penelitian.	70
4.9	Jenis Hewan Coba.	71
4.9.1	Jenis kelamin hewan coba.	71
4.9.2	Umur hewan coba.	71
4.9.3	Berat badan hewan coba.	71
4.9.4	Kesehatan fisik hewan coba.	71
4.9.5	Pemeliharaan dan perawatan hewan coba.	72
4.10.	Tempat dan Waktu Penelitian.	72
4.10.1	Tempat penelitian.	72
4.10.2	Waktu penelitian.	72
4.11	Prosedur Penelitian.	72
4.11.1	Aklimatisasi.	72
4.11.2	Pembagian kelompok hewan coba.	72
4.11.3	Penimbangan berat badan.	73
4.11.4	Persyaratan etik.	73
4.12	Rancangan Analisis Data.	74
4.13	Kerangka Operasional Penelitian.	76

BAB 5 HASIL PENELITIAN

5.1	Hasil Penelitian.	77
5.1.1	Data hasil pemeriksaan HIF-1 α .	78
5.1.2	Data hasil pemeriksaan HSP-70.	78
5.1.3	Data hasil pemeriksaan testosteron.	79
5.1.4	Data hasil pemeriksaan TNF α	79
5.1.5	Data hasil pemeriksaan IL-6.	80
5.1.6	Data hasil pemeriksaan SOD.	80
5.1.7	Data hasil pemeriksaan MDA.	81
5.1.8	Data hasil pemeriksaan kualitas spermatozoa.	82
5.1.8.1	Data hasil pemeriksaan kualitas spermatozoa: motilitas.	82
5.1.8.2	Data hasil pemeriksaan kualitas spermatozoa: viabilitas.	82
5.1.8.3	Data hasil pemeriksaan kualitas spermatozoa: konsentrasi.	83
5.1.8.4	Data hasil pemeriksaan kualitas spermatozoa: abnormalitas morfologi.	84
5.2	Analisis Hasil Penelitian.	85

5.2.1 Hasil uji distribusi normal data.	85
5.2.2 Perbedaan HIF-1 α antar kelompok.	86
5.2.3 Perbedaan HSP-70 antar kelompok.	86
5.2.4 Perbedaan testosteron antar kelompok.	87
5.2.5 Perbedaan kadar sitokin pro inflamasi (TNF α dan IL-6) antar kelompok.	87
5.2.6 Perbedaan SOD antar kelompok.	88
5.2.7 Perbedaan MDA antar kelompok.	88
5.2.8 Perbedaan konsentrasi, motilitas, viabilitas dan abnormalitas antar kelompok.	89
5.2.9 Hubungan kausalistik antar variabel yang diteliti.	90

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Gambaran Umum Penelitian.	92
6.2 Efek Aktivitas Fisik Terhadap HIF-1 α .	93
6.3 Efek Aktivitas Fisik Terhadap HSP-70.	94
6.4 Efek Aktivitas Fisik Terhadap Testosteron.	103
6.5. Efek Aktivitas Fisik Terhadap Sitokin Proinflamasi TNF α .	108
6.6 Efek Aktivitas Fisik Terhadap Sitokin Proinflamasi IL6.	109
6.7 Efek Aktivitas Fisik Terhadap SOD.	112
6.8 Efek Aktivitas Fisik Terhadap MDA.	114
6.9 Efek Paparan Panas Setelah Beraktivitas Fisik Berat terhadap Penurunan Kualitas Spermatozoa.	115
6.10 Temuan baru	121
6.11 Keterbatasan penelitian	121

BAB 7 PENUTUP

7.1 Kesimpulan.	122
7.2 Saran.	123

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN	124
	133

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur kelenjar reproduksi pada tikus jantan.	52
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual.	57
Gambar 4.1	Rancangan Penelitian.	61
Gambar 4.2	Kerangka Operasional Penelitian.	76
Gambar 5.1	Gambaran Kadar HIF-1 α antar kelompok perlakuan.	78
Gambar 5.2	Gambaran Kadar HSP-70 antar kelompok perlakuan.	78
Gambar 5.3	Gambaran Kadar Testosteron antar kelompok perlakuan.	79
Gambar 5.4	Gambaran Kadar TNF α antar kelompok perlakuan.	79
Gambar 5.5	Gambaran Kadar IL-6 antar kelompok perlakuan.	80
Gambar 5.6	Gambaran Kadar SOD antar kelompok perlakuan.	80
Gambar 5.7	Gambaran Kadar MDA antar kelompok perlakuan.	81
Gambar 5.8	Gambaran Motilitas Spermatozoa antar kelompok perlakuan.	82
Gambar 5.9	Gambaran Viabilitas Spermatozoa antar kelompok perlakuan.	82
Gambar 5.10	Gambaran Konsentrasi Spermatozoa antar kelompok perlakuan.	83
Gambar 5.11	Gambaran Abnormalitas morfologi Spermatozoa antar kelompok perlakuan.	84
Gambar 5.12	Model analisis jalur menggunakan <i>structural equation model based partial least square</i> (SEM-PLS).	90

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Rerata dan Standard Deviasi kelompok perlakuan.	77
Tabel 5.2 Hasil uji distribusi normal data.	85
Tabel 5.3 Perbedaan HIF-1 α antar kelompok.	86
Tabel 5.4 Perbedaan HSP-70 antar kelompok.	86
Tabel 5.5 Perbedaan testosteron antar kelompok.	87
Tabel 5.6 Perbedaan kadar sitokin pro inflamasi (TNF- α dan IL-6) antar kelompok.	87
Tabel 5.7 Perbedaan SOD antar kelompok.	88
Tabel 5.8 Perbedaan MDA antar kelompok.	88
Tabel 5.9 Perbedaan konsentrasi, motilitas, viabilitas dan abnormalitas antar kelompok	89

DAFTAR ISTILAH

ARE	= <i>Antioxidant Response Element.</i>
AIF	= <i>Apoptosis Inducing factor.</i>
AMH	= <i>Anti mullerian hormone.</i>
AOT	= <i>Acridine Orange Test.</i>
ASK1	= <i>Apoptosis Signal Regulated Kinase 1.</i>
ATP	= <i>Adenosine Triphosphate.</i>
BALB / c	= <i>Albino, laboratory-bred strain of the house mouse.</i>
BHA	= <i>Butil Hidroxy Anysol.</i>
BHT	= <i>Butil Hidroxy Toluen.</i>
CAT	= <i>Catalase.</i>
CV	= <i>Coefficient Of Variation.</i>
DAXX	= <i>Death-associated protein 6.</i>
DCFH	= <i>2,7-dichlorodihydrofluorescein.</i>
DFI	= <i>DNA fragmentation index.</i>
DHEA	= <i>Dehydroepiandrosteron.</i>
DHT	= <i>Dihydrotestosterone.</i>
DNA	= <i>Deoxyribonucleic Acid.</i>
FADD	= <i>Fas Associated Via Death Domain.</i>
GCS	= <i>γ-glutamylcysteine synthetase .</i>
GPX	= <i>Gluthatione Peroxidase.</i>
GSH	= <i>γ-glutamylcysteinylglycine.</i>
GSSG	= <i>Glutathione disulfide.</i>
HIIT	= <i>High Intensity Interval Training .</i>
HSE	= <i>Heat Shock Element.</i>
HIF-1 α	= <i>Heat Inducible Factor-1α.</i>
Hsp	= <i>Heat shock protein.</i>
IL 6	= <i>Interleukin 6.</i>
IL1 β	= <i>Interleukin 1β.</i>
JNK	= <i>c-Jun N terminal kinase .</i>
LDL	= <i>Low Density Lipoprotein.</i>
LH	= <i>Luteinizing Hormone.</i>
L-NAME	= <i>L-NG-Nitro arginine methyl ester (inhibitor NOS).</i>
MAPKAPK2	= <i>MAP kinase-activated protein kinase.</i>
MDA	= <i>Malondialdehyde.</i>
MET	= <i>Metabolic Equivalent Turnover.</i>
NF- κ B	= <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells.</i>
NOS	= <i>Nitric Oxide synthase.</i>
OAT	= <i>Oligo-AstenoTeratozoospermia.</i>
p53	= <i>The p53 tumor suppressor protein.</i>
PGI-2	= <i>Protector eicosanoid prostacyclin-2.</i>
PRX	= <i>Peroxiredoxins.</i>
RNA	= <i>Ribonucleic acid..</i>
ROS	= <i>Reactive Oxygen Species.</i>
RSUD	= <i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
SCD	= <i>Sperm Chromatin Dispersion.</i>

SEM-PLS	= <i>Structural equation model based partial least square.</i>
SCSA	= <i>Assay Struktur Kromatin Spermatozoa.</i>
SHGB	= <i>Sex Testosteron Dihidrotosteron Hormone-Binding Globulin.</i>
SOD	= <i>Superoxide Dismutases.</i>
TB	= <i>Toluidine Blue.</i>
TBHQ	= <i>Tert-Butyl Hydrxy Quinon.</i>
TNF α	= <i>Tumor Necrosis Factor α.</i>
TR	= <i>Thyroid hormone receptors.</i>
TRADD	= <i>NFRI-associated death domain protein.</i>
TRX	= <i>Thioredoxins.</i>
TUNEL	= <i>Terminal Deoxynucleotidyl Transferase dUTP Nick End Labeling.</i>
USG	= <i>Ultrasonography.</i>
WHO	= <i>World Health Organization.</i>

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1. SURAT KETERANGAN LAIK ETIK	132
LAMPIRAN 2. ARTIKEL JURNAL	133
LAMPIRAN 3. DATA DAN HASIL UJI STATISTIK	133
LAMPIRAN 4. FOTO PENELITIAN.....	163