

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang.

Pria moderen memiliki kebiasaan untuk melakukan aktivitas fisik di pusat kebugaran / *gym* untuk mempertahankan kebugaran dan membentuk otot tubuh mereka. Setelah beraktivitas fisik, biasanya mereka akan memanfaatkan fasilitas *whirlpool* yang ada untuk merelaksasi tubuh mereka (Hartanto, 2013). *Whirlpool* adalah kolam dengan air yang mengalir dan memiliki memiliki suhu 40°C (Devrimsel, 2015). Suhu 40°C merupakan pajanan panas yang memiliki efek merusak yang berpengaruh pada kesuburan dan merupakan faktor risiko infertilitas pria karena suhu ideal testis untuk spermatogenesis adalah 1-2°C dibawah suhu tubuh (Durairajanayagam, 2014).

Kasus infertilitas pria di klinik andrologi RSUD dr. Soetomo Surabaya menunjukkan bahwa kenaikan suhu akan mempengaruhi proses spermatogenesis. Kenaikan suhu testis karena pemakaian celana ketat adalah 21,95% penyebab kasus infertilitas pada pria. Spermatozoa dapat mengalami kerusakan karena adanya perubahan pada berbagai jalur yang menyebabkan terjadinya apoptosis dan mengganggu spermatogenesis, sehingga spermatozoa yang dihasilkan kurang baik dan menyebabkan infertilitas. Kerusakan DNA spermatozoa dapat menyebabkan penurunan kesuburan, faktor lain bisa berupa perubahan lingkungan epididimis dan testis, dan aktivasi jalur respon stress (Jozkow, 2017; Paul *et al.*, 2008; Setchell, 2006).

Stres lingkungan, mutasi gen, dan kelainan kromosom dapat mengganggu peristiwa biokimia yang terjadi selama spermatogenesis, yang pada ahirnya menyebabkan struktur kromatin yang abnormal sehingga spermatozoa menjadi abnormal. Kelainan penyusunan

kromatin, spesies oksigen reaktif (ROS), dan apoptosis merupakan tiga teori utama dari kerusakan DNA spermatozoa (Schulte *et al.*, 2010).

Saat ini banyak masyarakat yang sudah melakukan aktivitas fisik seperti jalan santai, berenang, bersepeda, dan menjadikan aktivitas fisik ini sebagai suatu kebiasaan sehari-hari. aktivitas fisik secara teratur dapat membantu kondisi fisik tetap sehat, energik, dan mandiri berjalan dengan bertambahnya usia. Aktivitas fisik berperan penting dalam mencegah terjadinya penyakit dan stroke. Manfaat bagi kesehatan dari melakukan aktivitas fisik teratur telah ditunjukkan dalam banyak penelitian. Aktivitas fisik memiliki manfaat untuk semua sistem tubuh, mengurangi stres dan kecemasan, meningkatkan rasa bahagia, meningkatkan kepercayaan diri, meningkatkan kekuatan otak, mempertajam memori dan meningkatkan kekuatan otot dan tulang, mencegah dan mengurangi penyakit jantung, obesitas, fluktuasi gula darah, penyakit kardiovaskular dan kanker (Elmagd, 2016).

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. Karena kesibukan orang moderen, banyak orang yang melaksanakan olah raga hanya pada ahir pekan saja, dan mendapat julukan pejuang ahir pekan (*weekend warrior*) (Lee, 2004).

Latihan berupa aktivitas fisik di ahir pekan sudah dapat memberikan efek positif bagi kesehatan, sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Haskell *et al.* (2007) yang menyatakan seseorang dapat melakukan aktivitas fisik sedang selama 30 menit dalam lima hari selama seminggu atau 75 menit aktivitas fisik intensitas berat satu hari dalam seminggu (Haskell *et al.*, 2007). Pernyataan ini diperkuat dengan penelitian yang dilakukan oleh Donovan *et al.* yang menyatakan aktivitas fisik diwaktu luang pada ahir pekan

sebanyak 1 atau 2 sesi per minggu sudah terbukti menurunkan angka kematian dan resiko penyakit jantung, pembuluh darah, dan resiko terkena kanker (O'Donovan *et al.*, 2017).

Aktivitas fisik yang teratur dapat meningkatkan kualitas hidup, penurunan kerusakan akibat stres oksidatif, perbaikan pertumbuhan jaringan, remodeling, regenerasi revaskularisasi, dan diferensiasi sel punca (*stem cell*). Aktivitas fisik melindungi berbagai organ tubuh, seperti: hati, ginjal, dan otak terhadap efek stres oksidatif. Aktivitas fisik juga terbukti melindungi organ reproduksi pria dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh obat-obatan sitotoksik, tetapi mekanisme dari perbaikan organ reproduksi pria ini belum diketahui (Ramos *et al.*, 2003). 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 (Guerreiro, 2015). 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 defisit pasokan O₂ ke jaringan dibandingkan dengan keperluan jaringan terhadap oksigen (hipoksia relatif) (Lindholm, 2016).

Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) mempengaruhi aktivitas dari *Heat Shock Factor* (Baird *et al.*, 2006). *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 (Xueting *et al.*, 2018).

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 (Noble, 2012).

HSP-70 memiliki efek anti inflamasi, termasuk peradangan vaskular. Aktivitas fisik meningkatkan kadar vaskular atau mengubah status fosforilasi berbagai HSP-70 dan kondisi ini berhubungan dengan keadaan anti inflamasi. 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 (Noble, 2012).

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 juga membatasi peningkatan stres oksidatif. Kelompok enzim antioksidan dapat berfungsi dalam regulasi epigenetik, seperti metilasi DNA, sebagai respons terhadap lingkungan, menonaktifkan spesies oksigen reaktif (ROS) dan mempertahankan dalam tingkat fisiologis (Nguyen *et al.*, 2016).

Testosteron disekresikan oleh sel-sel Interstisial Leydig di dalam testis. Testis mensekresi beberapa hormon seks laki-laki yang secara keseluruhan disebut sebagai androgen, yang meliputi testosteron, dihidrotestosteron (DHT), dan androstenedion.

Testosteron memiliki jumlah paling banyak di antara ketiga hormon lainnya, sehingga dapat dianggap sebagai hormon testis yang paling penting (Guyton, 2016). Testosteron memiliki peranan penting dalam proses spermatogenesis sejak masa pubertas, fungsi lain adalah memelihara sistem reproduksi sepanjang masa dewasa, dan testosteron memiliki peranan penting didalam proses spermatogenesis pada masa dewasa (Sherwood, 2013).

Oksigen sangat diperlukan untuk kehidupan, namun dalam situasi tertentu ia memiliki efek merusak karena pembentukan dan aktivitas sejumlah senyawa kimia, yang dikenal sebagai radikal bebas atau spesies oksigen reaktif (ROS). Untuk menetralkan ROS terjadi mekanisme enzimatik dan non enzimatik seluler. Superoksida dismutase (SOD) adalah keluarga enzim yang ada diseluruh tubuh yang berfungsi mengkatalisis dismutasi superoksida (Yan, 2020). 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 (De Zwalt, 1998; Gaetani, 1994). MDA diproduksi di berbagai jaringan sering terlibat dalam patogenesis penyakit mikro dan makrovaskular (Arslan, 2014).

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.

1.2 Rumusan Masalah

Pada penelitian ini pertanyaan penelitian yang ingin disampaikan adalah :

1. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar HIF-1 α pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan dipajan panas dibandingkan dengan tikus

putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan tidak dipajan panas.

2. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar HSP-70 pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan dipajan panas dibandingkan dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan tidak dipajan panas.
3. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar testosteron pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan dipajan panas dibandingkan dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan tidak dipajan panas.
4. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar sitokin proinflamasi TNF α pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan dipajan panas dibandingkan dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan tidak dipajan panas.
5. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar sitokin proinflamasi IL-6 pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan dipajan panas dibandingkan dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan tidak dipajan panas.
6. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar SOD darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan dipajan panas dibandingkan dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan tidak dipajan panas.

7. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar MDA darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan dipajan panas dibandingkan dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan tidak dipajan panas.
8. Apakah terdapat perbedaan kualitas spermatozoa pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan dipajan panas dibandingkan dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan tidak dipajan panas.

1.3 Tujuan Penelitian.

1.3.1 Tujuan umum.

Menjelaskan efek dari pajanan panas yang menyertai aktivitas fisik berat terhadap kualitas spermatozoa tikus putih (*Rattus norvegicus*).

1.3.2 Tujuan khusus.

1. Menganalisa perbedaan rerata kadar HIF-1 α pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan dipajan panas dibandingkan dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan tidak dipajan panas.
2. Menganalisa perbedaan rerata kadar HSP-70 pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan dipajan panas dibandingkan dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan tidak dipajan panas.
3. Menganalisa perbedaan rerata kadar testosteron pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan dipajan panas dibandingkan dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan tidak dipajan panas.
4. Menganalisa perbedaan rerata kadar sitokin proinflamasi TNF α pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan dipajan panas dibandingkan

dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan tidak dipajan panas.

5. Menganalisa perbedaan rerata kadar sitokin proinflamasi IL-6 pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan dipajan panas dibandingkan dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan tidak dipajan panas.
6. Menganalisa perbedaan rerata kadar SOD pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan dipajan panas dibandingkan dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan tidak dipajan panas.
7. Menganalisa perbedaan rerata kadar MDA pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan dipajan panas dibandingkan dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan tidak dipajan panas.
8. Menganalisa perbedaan rerata kualitas spermatozoa tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan dipajan panas dibandingkan dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang melakukan aktivitas fisik berat dan tidak dipajan panas.

1.4 Manfaat Penelitian.

1.4.1 Manfaat teoritis.

Melihat hubungan aktivitas fisik berat dan pajanan panas terkait dengan kualitas spermatozoa tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan.

1.4.2 Manfaat aplikatif.

Mendapatkan gambaran aktivitas fisik berat dan pajanan panas dengan kerusakan terhadap spermatozoa tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan.