

**PENGARUH KOMBINASI DOSIS MINIMAL
DEPOT MEDROKSIPROGESTERON ASETAT DAN
EKSTRAK CABE JAWA TERHADAP PENURUNAN
KONSENTRASI SPERMATOZOA SERTA PENINGKATAN
KADAR HORMON TESTOSTERON TIKUS**

TESIS

**YOEL ASMIDA
NPM: 0606000264**



**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK
JAKARTA
DESEMBER 2008**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Yoel Asmida

NPM : 0606000264

Tanda Tangan :



Tanggal : 11 Desember 2008

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :

Nama : Yoel Asmida
NPM : 0606000264
Program Studi : Ilmu Biomedik
Judul Tesis : Pengaruh kombinasi dosis minimal depot medroksiprogesteron asetat dan ekstrak cabe jawa terhadap penurunan konsentrasi spermatozoa serta peningkatan kadar hormon testosteron tikus

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Ilmu Biomedik pada Program Studi Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Prof. Dr. dr. Nukman Moeloek, SpAnd (.....)

Pembimbing II : Drs. Yurnadi, M.Kes. (.....)

Penguji I : Dra. Puji Sari, MS. (.....)

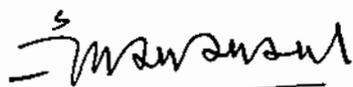
Penguji II : drg. Dwi Rini Retno Gunarti, MS. (.....)

Penguji III : Dr. dr. Purwastyastuti, MSc., SpFK (.....)

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 11 Desember 2008

Ketua Program Studi Program Magister Ilmu Biomedik FKUI



(Dr.rer.physiol. dr. Septelia Inawati Wanandi)

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim, puji syukur Alhamdulillah yang tiada hentihentinya kami ucapkan kehadiran Allah SWT, atas limpahan rahmat, karunia dan cahaya petunjukNya yang tiada tara sehingga penelitian serta penulisan tesis ini dapat diselesaikan. Shalawat dan salam semoga tetap terkunjak pada junjungan Nabi Agung Muhammad SAW, keluarga, sahabat, thabiit, dan thabiin, dengan semangat perjuangan yang tinggi dan keikhlasan yang mendalam memberantas kebodohan dan menegakkan kebenaran di muka bumi ini.

Penulis sangat sadar bahwa apa yang telah kami raih bukanlah suatu hal mutlak berdiri dengan sendirinya kecuali atas ma'unah Allah sebagai Robbul Jalil, kepedulian, bimbingan dan dorongan serta bantuan dari berbagai pihak juga turut menentukan apa yang kami raih ini. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini tidak terlalu berlebihan bila penulis menyampaikan terima kasih terutama kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. dr. Nukman Moeloek, SpAnd selaku pembimbing I dan Drs. Yurnadi, M.Kes. selaku pembimbing II. Meskipun di tengah aktivitas yang padat, beliau berkenan membimbing dan mengarahkan penulis dengan kesabaran dan ketelatenan yang luar biasa.
2. Budi Wahono, yang telah banyak membantu penulis selama di *animal house* Departemen Biologi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI). Kemudian, kepada Drs. Bambang Wahjoedi, VM.APU, pak Abas Ismail dan mas Amarudin, ibu Ninik dan ibu Rina dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM), serta ibu Yuyun dan ibu Neneng dari Makmal Terpadu Imunoendokrinologi FKUI, yang telah banyak membantu penulis dalam pelaksanaan dan pengumpulan data penelitian.
3. Ketua kekhususan Biologi Kedokteran, Prof. Drs. Purnomo Soeharso, Ph.D, dan kepala Departemen Biologi Kedokteran FKUI atas segala bantuannya.
4. Hibah Bersaing Direktorat Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (DP2M) Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi (Dirjen Dikti) Departemen Pendidikan Nasional (Depdiknas) sebagai penyandang dana, dimana penelitian ini merupakan projek dari dosen pembimbing penulis.

5. Ketua Program Studi Ilmu Biomedik, seluruh staf pengajar serta pak Dani dan pak Zacky atas bantuannya selama ini.
6. Semua teman-teman di kekhususan Biologi Kedokteran FKUI, terutama untuk Dita (teman seperjuangan selama penelitian), Murni, mba Silvi, mba Asti, kak Lysbeth, pak Syafruddin, pak Heru, pak Daniel atas seluruh dukungan moral dan bantuannya.
7. Seluruh staf dan karyawan Departemen Biologi Kedokteran FKUI.
8. Ayahanda dan Ibunda tercinta, Abdul Aziz dan Elyzarti dengan segala doa dan jerih payahnya telah membesarkan, mendidik, membimbing penulis dengan penuh kasih sayang demi mencari dan menuju masa depan yang cerah di bawah ridho Allah SWT.
9. Kakanda tersayang, Fitri Agustina, SE beserta suami Riki Syafmar, ST serta adinda tersayang Muhamad Nur Asmadi, S.Farm yang telah memberikan semangat, perhatian dan kasih sayang. Tidak lupa juga kepada seseorang yang istimewa, bang Finol yang telah memberikan dukungan moral.

Serta kepada seluruh pihak yang tidak mungkin penulis sebutkan satu per satu dalam tulisan ini. Semoga amal baiknya dibalas oleh Allah SWT. Akhir kata, semoga ilmu yang penulis peroleh selama ini menjadi bekal bagi kehidupan di dunia dan di akhirat kelak.

Jakarta, 11 Desember 2008

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Yoel Asmida
NPM : 0606000264
Program Studi : Ilmu Biomedik
Departemen : Biologi Kedokteran
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Pengaruh Kombinasi Dosis Minimal Depot Medroksiprogesteron Asetat dan Ekstrak Cabe Jawa Terhadap Penurunan Konsentrasi Spermatozoa serta Peningkatan Kadar Hormon Testosteron Tikus

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta
Pada tanggal : 11 Desember 2008
Yang menyatakan


(Yoel Asmida)

ABSTRAK

Nama : Yoel Asmida
Program Studi : Ilmu Biomedik
Judul : Pengaruh kombinasi dosis minimal depot medroksiprogesteron asetat dan ekstrak cabe jawa terhadap penurunan konsentrasi spermatozoa serta peningkatan kadar hormon testosteron tikus

Latar belakang: Pengembangan kontrasepsi hormonal pria didasarkan pada penekanan gonadotropin sehingga menghambat spermatogenesis dan berdampak pada penurunan konsentrasi spermatozoa. Pemberian depot medroksiprogesteron asetat (DMPA) efektif menghambat spermatogenesis dan sekresi testosteron namun berakibat menurunnya libido dan potensi seksual. Berbagai tanaman yang dapat menstimulasi pembentukan androgen endogen telah ditemukan di dalam tanaman obat, salah satunya adalah cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.). Secara tradisional buah cabe jawa digunakan untuk obat lemah syahwat dan telah terbukti dapat meningkatkan kadar hormon testosteron darah.

Tujuan: Mengetahui pengaruh kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa terhadap konsentrasi serta viabilitas spermatozoa vas deferens, kadar hormon testosteron darah, berat badan, hematologi, dan biokimia darah tikus (*Rattus norvegicus* L.).

Metode: Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap (RAL), *equal size sample* yaitu terdiri dari satu kelompok kontrol dan dua kelompok perlakuan yang menggunakan tikus jantan galur *Sprague Dawley* sebagai model. Kelompok perlakuan pertama adalah tikus kastrasi yang dicekok dengan ekstrak cabe jawa dosis 0 mg (plasebo), 0,94 mg, 1,88 mg, 2,82 mg, dan 3,76 mg. Kelompok perlakuan kedua adalah tikus yang disuntik dengan dosis 1,25 mg DMPA dan dicekok dengan ekstrak cabe jawa dosis 0 mg (plasebo), 0,94 mg, 1,88 mg, 2,82 mg, dan 3,76 mg. Penyuntikan DMPA dilakukan pada minggu ke-0 dan minggu ke-12 perlakuan, sedangkan pencekokan ekstrak cabe jawa dilakukan setiap hari dimulai dari minggu ke-7 sampai minggu ke-18 perlakuan.

Hasil: Terjadi penurunan konsentrasi spermatozoa yang signifikan dibanding kontrol ($p < 0,05$) pada kelompok DMPA + cabe jawa (0,94 mg dan 1,88 mg). Penurunan konsentrasi spermatozoa kelompok DMPA + cabe jawa (2,82 mg dan 3,76 mg) tidak berbeda signifikan dibanding kontrol ($p > 0,05$). Terjadi penurunan viabilitas spermatozoa pada kelompok DMPA + berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Kadar hormon testosteron darah kelompok DMPA + cabe jawa 3,76 mg lebih tinggi dibanding kontrol ($p > 0,05$). Terjadi penambahan berat badan tikus yang signifikan ($p < 0,05$) antara praperlakuan dan selama perlakuan. Penyuntikan dosis minimal DMPA dan pencekokan berbagai dosis ekstrak cabe jawa tidak mempengaruhi hematologi dan biokimia darah tikus.

Kesimpulan: Pemberian kombinasi dosis minimal DMPA dan berbagai dosis ekstrak cabe jawa menyebabkan penekanan spermatogenesis. Terjadi peningkatan kadar hormon testosteron darah kelompok DMPA + cabe jawa 3,76 mg. Namun, dosis ekstrak cabe jawa yang diberikan belum dapat meningkatkan kadar hormon testosteron darah tikus kastrasi. Penyuntikan dosis minimal DMPA dan pencekokan berbagai dosis ekstrak cabe jawa tidak mempengaruhi berat badan, dan hematologi, namun mempengaruhi biokimia darah.

Kata kunci: DMPA, cabe jawa, spermatogenesis, testosteron

ABSTRACT

Name : Yoel Asmida
Study program: Biomedical of Science
Title : Effects of combination of minimal dosis of depot medroxyprogesterone acetate and javanese long pepper extract to sperm concentration and blood testosterone level in rat

Background: The development of hormonal male contraception relied on suppression of gonadotropin so that inhibit spermatogenesis and reduced sperm concentration. Injection of DMPA will inhibit spermatogenesis and testosterone secretion but also cause degradation of sexual potency and libido. Various plants able to stimulate forming of androgen endogen, one of them is javanese long pepper (*Piper retrofractum* Vahl.). Traditionally, the fruits of javanese long pepper was used to cure weaken lust and have been proven to improve blood testosterone level.

Purpose: Knowing the effect of combination of DMPA and javanese long pepper extract on concentration and viability of sperm in vas deferens, blood testosterone level, haematology and blood chemistry level of rat (*Rattus norvegicus* L.).

Method: This research is using complete random device, equal size sample that is consisting of one group of control and two groups of treatment which is taking male rat strain Sprague-Dawley as a model. The first group of treatment is castration rat that feed with javanese long pepper extract dosis 0 mg (placebo), 0.94 mg, 1.88 mg, 2.82 mg and 3.76 mg. The second group of treatment is injected rat with DMPA dosis 1.25 mg and also feed with javanese long pepper extract dosis 0 mg (placebo), 0.94 mg, 1.88 mg, 2.82 mg and 3.76 mg. Injection of DMPA done at week 0 and 12 of treatment while feed of javanese long pepper extract done every day started from week 7 until week 18 of treatment.

Result: There was decreasing of sperm concentration significantly ($p < 0.05$) at group of DMPA + (0.94 mg and 1.88 mg) of javanese long pepper extract which compared to control. Sperm concentration in group of DMPA + (2.82 mg and 3.76 mg) of javanese long pepper extract was decreased but not significantly differ to control ($p > 0.05$). The sperm viability was decreased in group of DMPA + various dosis of javanese long pepper extract. The blood testosterone level was higher than control in group of DMPA + 3.76 mg of javanese long pepper extract ($p > 0.05$). The body mass index was increased significantly ($p < 0.05$) between before and during treatment. In general, injection of minimal dosis of DMPA and feeding various dosis of javanese long pepper extract do not influence to the rat haematology and blood chemistry level.

Conclusion: The combination of minimal dosis of DMPA and various dosis of javanese long pepper extract cause emphasis to the spermatogenesis and increased the blood testosterone level at the group of DMPA + 3.76 mg of javanese long pepper extract. However, the dosis of javanese long pepper extract given not yet earned to improve blood testosterone level in castration rat. The injection of minimal dosis of DMPA and feeding various dosis of javanese long pepper extract do not influence body mass index, hematology and blood chemistry level of the rat.

Keywords: DMPA, javanese long pepper, spermatogenesis, testosterone

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	vi
ABSTRAK.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
1. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	4
1.3. Hipotesis Penelitian.....	5
1.4. Tujuan Penelitian.....	5
1.5. Manfaat Penelitian.....	6
1.6. Kerangka Teori.....	6
2. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Sistem Reproduksi Hewan Jantan.....	7
2.1.1. Testis.....	7
2.1.2. Epididimis.....	8
2.1.3. Vas Deferens.....	8
2.1.4. Uretra.....	9
2.1.5. Penis.....	9
2.2. Spermatogenesis.....	9
2.2.1. Tahap-tahap Spermatogenesis.....	9
2.2.2. Spermatositogenesis.....	11
2.2.3. Spermatidogenesis.....	12
2.2.4. Spermiogenesis.....	13
2.3. Siklus Epitel Seminiferus.....	15
2.4. Pengaturan Hormonal Pada Spermatogenesis.....	17
2.5. Pengembangan Kontrasepsi Pria.....	18
2.6. Kontrasepsi Hormonal Pria.....	21
2.6.1. Regimen Kontrasepsi Testosteron Tunggal.....	22
2.6.2. Regimen Kontrasepsi Androgen dan Progestin.....	24
2.6.3. Pengaruh Kontrasepsi Hormonal terhadap Kimia Darah.....	28
2.7. Buah Cabe Jawa sebagai Stimulator Pembentukan Androgen Endogen.....	29
2.7.1. Cabe jawa (<i>Piper retrofractum</i> Vahl.).....	31
2.7.2. Kombinasi DMPA dan Cabe Jawa sebagai Kontrasepsi Hormonal Pria.....	34

3. METODE PENELITIAN.....	37
3.1. Tempat Penelitian.....	37
3.2. Subjek dan Sampel Penelitian	37
3.3. Rancangan Penelitian	37
3.4. Jumlah Sampel	38
3.5. Penetapan Dosis Uji	38
3.6. Pembuatan Ekstrak Cabe Jawa.....	39
3.6.1. Pembuatan Larutan Na-CMC 1%	39
3.6.2. Pembuatan Suspensi Obat.....	39
3.7. Cara Perlakuan pada Hewan Percobaan.....	40
3.8. Bahan dan Alat Penelitian	41
3.8.1. Bahan Penelitian.....	41
3.8.2. Alat Penelitian.....	41
3.9. Cara Kerja.....	41
3.10. Parameter Penelitian.....	42
3.11. Analisis Data	43
4. HASIL PENELITIAN.....	44
4.1. Konsentrasi Spermatozoa Vas Deferens	44
4.2. Viabilitas Spermatozoa Vas Deferens.....	45
4.3. Kadar Hormon Testosteron Darah	46
4.4. Berat Badan	46
4.5. Analisis Hematologi.....	49
4.5.1. Nilai Eritrosit.....	49
4.5.2. Kadar Hemoglobin.....	50
4.5.3. Nilai Hematokrit.....	50
4.6. Analisis Biokimia Darah	51
4.6.1. Nilai <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i> (SGPT) ...	51
4.6.2. Nilai <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i> (SGOT).....	52
4.6.3. Nilai Kolesterol Total.....	53
4.6.4. Nilai Trigliserida.....	54
4.6.5. Nilai <i>High Density Lipoprotein</i> (HDL).....	55
4.6.6. Nilai <i>Low Density Lipoprotein</i> (LDL)	56
5. PEMBAHASAN.....	57
6. KESIMPULAN DAN SARAN.....	65
6.1. Kesimpulan.....	65
6.2. Saran.....	65
DAFTAR REFERENSI	67
LAMPIRAN	73
DRAFT ARTIKEL.....	110
RIWAYAT HIDUP	128

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1. Rancangan penelitian.....	38
Tabel 3.2. Volume pencekokan Na-CMC 1% perhari pada tikus	41
Tabel 3.3. Panduan mencari bentuk transformasi terbaik dengan memperhitungkan faktor <i>slope</i> dan <i>power</i>	43



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Sistem urogenital tikus jantan.....	7
Gambar 2.2.	Penampang melintang testis	8
Gambar 2.3.	Tahapan-tahapan dalam proses spermatogenesis	10
Gambar 2.4.	Penampang melintang tubulus seminiferus tikus dengan berbagai tahap perkembangan sel.....	11
Gambar 2.5.	Tahap-tahap meiosis	13
Gambar 2.6.	Proses spermiogenesis pada tikus.....	15
Gambar 2.7.	Tipe-tipe asosiasi sel germinal pada berbagai tahap perkembangan dalam tubulus seminiferus tikus.....	16
Gambar 2.8.	Regulasi spermatogenesis pada poros hipotalamus-hipofisis-testis.....	18
Gambar 2.9.	Distribusi penggunaan metode kontrasepsi di negara-negara berkembang versus negara-negara terbelakang di dunia.....	19
Gambar 2.10.	Sasaran-sasaran yang potensial untuk metode kontrasepsi pria	20
Gambar 2.11.	Regimen kontrasepsi hormonal pria (androgen tunggal atau dikombinasikan dengan progestin atau GnRH antagonis) menghambat poros hipotalamus-hipofisis-testis.....	22
Gambar 2.12.	Struktur MPA.....	25
Gambar 2.13.	Cabe jawa (<i>Piper retrofractum</i> Vahl.).....	31
Gambar 2.14.	Rumus bangun senyawa testosteron	34
Gambar 2.15.	Biosintesis testosteron	35
Gambar 2.16.	Struktur β -sitosterol dan kolesterol.....	36
Gambar 4.1.	Rata-rata konsentrasi spermatozoa vas deferenss tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa.....	44

Gambar 4.2.	Rata-rata viabilitas spermatozoa vas deferens tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa.....	45
Gambar 4.3.	Rata-rata kadar hormon testosteron tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa ...	46
Gambar 4.4.	Rata-rata berat badan tikus pada bulan pertama pemberian kombinasi DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa	47
Gambar 4.5.	Rata-rata berat badan tikus pada bulan kedua pemberian kombinasi DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa	48
Gambar 4.6.	Rata-rata berat badan tikus pada bulan ketiga pemberian kombinasi DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa	48
Gambar 4.7.	Rata-rata nilai eritrosit tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa.....	49
Gambar 4.8.	Rata-rata kadar hemoglobin tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa ...	50
Gambar 4.9.	Rata-rata nilai hematokrit tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa.....	51
Gambar 4.10.	Rata-rata nilai SGPT tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa.....	52
Gambar 4.11.	Rata-rata nilai SGOT tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa.....	53
Gambar 4.12.	Rata-rata nilai kolesterol total tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa ...	53
Gambar 4.13.	Rata-rata nilai trigliserida tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa.....	54

Gambar 4.14. Rata-rata nilai HDL tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekohan berbagai dosis ekstrak cabe jawa.....	55
Gambar 4.15. Rata-rata nilai LDL tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekohan berbagai dosis ekstrak cabe jawa.....	56



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Lolos Kaji Etik Percobaan dengan Hewan.....	73
Lampiran 2. Konsentrasi spermatozoa vas deferens	74
Lampiran 3. Viabilitas spermatozoa vas deferens.....	76
Lampiran 4. Kadar hormon testosteron darah.....	78
Lampiran 5. Data berat badan	80
Lampiran 6. Data nilai eritrosit	87
Lampiran 7. Data kadar hemoglobin.....	90
Lampiran 8. Data nilai hematokrit	93
Lampiran 9. Data nilai SGPT	96
Lampiran 10. Data nilai SGOT	97
Lampiran 11. Data nilai kolesterol total.....	100
Lampiran 12. Data nilai trigliserida	103
Lampiran 13. Data nilai HDL	106
Lampiran 14. Data nilai LDL.....	107

DAFTAR SINGKATAN

19 NT	: 19 nortestosteron heksiloksifenil-propionat
ANOVA	: <i>analysis of variance</i>
ATP	: <i>adenosine triphosphate</i>
bb	: berat badan
BKKBN	: Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional
BPOM	: Badan Pengawas Obat dan Makanan
CJ	: cabe jawa
cm	: sentimeter
CPA	: siproteron asetat
Depkes RI	: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
dL	: desiliter
DMPA	: depot medroksiprogesteron asetat
dpl	: di atas permukaan laut
EDTA	: <i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>
FSH	: <i>follicle stimulating hormone</i>
g	: gram
GnRH	: <i>gonadotropin releasing hormone</i>
HDL	: <i>high density lipoprotein</i>
IU	: <i>international unit</i>
IUCD	: <i>intrauterine contraceptive device</i>
KB	: Keluarga Berencana
kg	: kilogram
LCAT	: <i>lecithin cholesterol acyltransferase</i>
LD	: <i>lethal dose</i>
LDL	: <i>low density lipoprotein</i>
LH	: <i>luteinizing hormone</i>
mg	: miligram
mL	: mililiter
mm	: milimeter
NaCl	: natrium klorida
Na-CMC	: <i>sodium carboxy metil cellulosa</i>
PA	: pro-analisis
PAS	: <i>small periodic acid-Schiff</i>
PIKAS	: Pusat Informasi Keluarga Sejahtera
PROM	: Pusat Riset Obat dan Makanan
PSA	: <i>prostate-specific Antigene</i>
RAL	: Rancangan Acak Lengkap
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
TB	: testoteron busiklat
TE	: testoteron enantat
TU	: testoteron undekanoat
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Berdasarkan data yang diperoleh dari Pusat Informasi Keluarga Sejahtera (PIKAS) Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional (BKKBN), jumlah penduduk Indonesia diperkirakan akan mencapai 285 juta jiwa pada tahun 2020 sampai dengan tahun 2025.¹ Untuk mengatasi ledakan jumlah penduduk tersebut, salah satu usaha yang dilakukan oleh pemerintah Indonesia adalah dengan mencanangkan program keluarga berencana (KB) bagi pasangan suami istri (pasutri) usia subur. Agar program tersebut berhasil, maka diperlukan peran serta yang aktif dari pasutri-pasutri tersebut.² Program KB sudah menjadi tanggungjawab bersama dengan kebanyakan metode membutuhkan keterlibatan pria (suami).³ Di Indonesia, keikutsertaan suami dalam program KB masih rendah sehingga pria merupakan fokus baru untuk program KB yang selama ini belum banyak diperhatikan.²

Sejak abad ke-19, berbagai metode telah digunakan untuk kontrasepsi pria, yakni: senggama terputus, kondom dan vasektomi. Kemudian, sedang dikembangkan pula beberapa metode kontrasepsi pria yang baru, aman, efektif dan reversibel. Di antara sekian banyak kontrasepsi pria yang dikembangkan tersebut, pendekatan hormonal merupakan salah satu cara yang dapat digunakan untuk aplikasi klinis. Kontrasepsi hormonal pria bekerja dengan cara menekan spermatogenesis, menghambat motilitas sperma atau mencegah transpor sperma. Tujuan kontrasepsi hormonal pria adalah untuk mengubah lingkungan endokrin di dalam tubuh sehingga menghambat proses spermatogenesis. Spermatogenesis membutuhkan kerja stimulasi dari kedua hormon gonadotropin di hipofisis yaitu *luteinizing hormone* (LH) dan *follicle stimulating hormone* (FSH). LH berperan untuk menstimulasi sel Leydig, memproduksi testosteron dan mempertahankan konsentrasi testosteron agar tetap tinggi di dalam testis yang dibutuhkan untuk spermatogenesis. Selanjutnya, FSH diketahui berperan dalam mempertahankan proses spermatogenesis secara kualitatif.⁴

Secara garis besar, kontrasepsi pria dapat dibagi menjadi dua cara yaitu mekanis (kondom dan vasektomi) dan medikamentosa (obat). Kontrasepsi mekanis bekerja dengan cara mengganggu penyaluran spermatozoa, sedangkan kontrasepsi medikamentosa bekerja dengan cara mengganggu proses spermatogenesis atau pematangan spermatozoa.⁵ Salah satu metode pengaturan kesuburan pria dengan cara medikamentosa adalah dengan hormon. Sampai saat ini telah diketahui beberapa hormon yang dapat menekan produksi spermatozoa antara lain, analog *gonadotropin releasing hormone* (GnRH), hormon-hormon steroid seperti androgen, progestin, dan estrogen.² Kontrasepsi medikamentosa yang telah banyak diteliti adalah kombinasi antara androgen dengan progestin.⁶

Pemberian androgen (salah satunya testosteron) dapat menekan sekresi gonadotropin dan jumlah sperma pada pria normal, tetapi dengan penambahan progestin dapat meningkatkan kemanjuran dari kontrasepsi hormonal. Penelitian yang dilakukan oleh *World Health Organization* (WHO) pada tahun 1990 terhadap pria Asia menunjukkan bahwa kontrasepsi hormonal menggunakan testosteron enanthate (TE) dapat menginduksi azoospermia lebih dari 70%. Penambahan depot medroksiprogesteron asetat (DMPA) pada penggunaan TE secara tunggal dapat lebih menginduksi azoospermia. Selain itu, penambahan progestin dapat meningkatkan penghambatan terhadap spermatogenesis dan meminimalisasi penggunaan testosteron.⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Pangkahila⁷ pada 20 orang relawan Indonesia selama tiga bulan dengan penyuntikan kombinasi TE + DMPA tiap bulan memakai dosis tinggi dan dosis rendah menghasilkan 100% azoospermia. Dari penelitian yang dilakukan oleh Mc Lachlan *et al.*,⁸ kadar serum inhibin menurun menjadi 55% pada kelompok TE + DMPA, namun tidak memberikan perubahan yang berarti pada pemberian TE secara tunggal.

Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Moeloek,⁶ penyuntikan TE yang dikombinasikan dengan DMPA dan 19 nortestosteron heksiloksifenilpropionat (19 NT) dengan kombinasi DMPA dapat menurunkan konsentrasi, morfologi normal, motilitas dan integritas membran spermatozoa pada pria fertil. Akibatnya, terjadi penurunan penetrasi spermatozoa ke dalam getah serviks sehingga spermatozoa pria tersebut tidak dapat membuahi ovum wanita

pasangannya.⁶ Selanjutnya, dari penelitian Moeloe *et al.*,⁹ penyuntikan 500 mg testosteron undekanoat (TU) dengan interval 6 minggu dan 250 miligram (mg) DMPA dengan interval 12 minggu pada pria Indonesia menunjukkan terjadi penurunan drastis konsentrasi spermatozoa sebesar 99,95% dengan azoospermia 80% dan oligozoospermia berat sebesar 20% dengan konsentrasi spermatozoa kurang dari 0,1 juta per mililiter (juta/mL).

Kontrasepsi hormonal telah menjadi semakin efektif dan banyak digunakan sejak populasi manusia di dunia berkembang dengan pesat dari tiga milyar jiwa pada tahun 1960 menjadi enam milyar jiwa pada tahun 2000. Meskipun kontrasepsi hormonal lebih efektif dan aman, namun masih banyak penelitian yang harus dilakukan untuk memperbaiki toleransi tubuh dengan pemanfaatan yang lebih luas.¹⁰ Berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan, pemberian DMPA secara tunggal pada pria normal akan menekan fungsi testis secara efektif sehingga menurunkan jumlah spermatozoa. Tetapi, masalah yang ditemukan adalah DMPA dapat pula menghambat sekresi testosteron intra-testikuler, sehingga kadarnya di dalam plasma darah menurun dan berakibat menurunnya libido serta mengganggu potensi seksual.¹¹ Hal inilah yang menyebabkan para ahli tertarik untuk mengkombinasikan progestin dengan androgen, karena TE dapat berfungsi sebagai pengganti testosteron endogen yang turun di dalam darah akibat pengaruh DMPA. Selain itu, TE akan memperkuat penghambatan terhadap sekresi gonadotropin.¹²

Selain obat-obatan modern yang digunakan sebagai pengganti androgen, berbagai androgen di alam yang dapat dimanfaatkan antara lain terdapat dalam tanaman obat. Salah satu tanaman obat yang diduga mempunyai kandungan androgen adalah buah cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.). Secara empirik buah cabe jawa digunakan sebagai obat lemah syahwat, lambung lemah, dan peluruh keringat.¹³ Beberapa perusahaan jamu telah menggunakan buah cabe jawa sebagai campuran jamu khusus untuk pria, di antaranya adalah jamu sehat pria, jamu kuat lelaki, dan pilkita (data dari label-label bungkus jamu berbagai perusahaan). Banyaknya buah cabe jawa yang digunakan sebagai campuran jamu sekitar 10-15%.¹⁴

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sa'roni *et al.*,¹⁴ infus buah cabe jawa dosis 2,1 mg per 10 gram (g) berat badan (bb) tikus menunjukkan adanya pengaruh androgenik dan anabolik. Penelitian yang dilakukan oleh Isnawati *et al.*,¹⁵ menunjukkan bahwa ekstrak buah cabe jawa yang diuji dengan metoda Ames tidak memperlihatkan adanya efek mutagenik sehingga aman untuk dikonsumsi. Wahjoedi *et al.*,¹³ telah meneliti pengaruh androgenik ekstrak etanol 70% buah cabe jawa terhadap anak ayam jantan pada dosis 3,75 mg/100 g berat badan yang mempunyai respon tidak berbeda nyata dengan bahan standar metiltestosteron (Andriol) dosis 500 mg/100 g berat badan. Berdasarkan hasil penelitian preklinik yang dilakukan oleh Wahjoedi *cit.* Moeloek *et al.*,¹⁶ diketahui bahwa ekstrak cabe jawa pada dosis 1,88 mg/100 g berat badan tikus percobaan merupakan dosis yang mempunyai efek androgenik paling tinggi dan terjadi peningkatan kadar hormon testosteron tikus. Penelitian uji klinik ekstrak cabe jawa sebagai fitofarmaka androgenik juga telah dilakukan oleh Moeloek *et al.*,¹⁶ pada 9 pria hipogonad. Dari penelitian tersebut diketahui bahwa cabe jawa dapat meningkatkan kadar hormon testosteron darah pada 7 dari 9 pria relawan (78%), menurunkan kadar hormon FSH dan LH, dan dapat meningkatkan frekuensi koitus serta bersifat aman. Pada pemantauan *prostate-specific antigene* (PSA) dan kimia darah menunjukkan bahwa cabe jawa cukup aman untuk dikonsumsi dengan dosis 100 mg/hari.

Berdasarkan hasil penelitian tersebut di atas, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui kombinasi dosis minimal DMPA yang dapat menekan spermatogenesis dan dosis optimal ekstrak cabe jawa dalam meningkatkan kadar hormon testosteron pada tikus sebagai hewan model.

1.2. Perumusan Masalah

Pemberian DMPA secara tunggal dapat menekan spermatogenesis namun sekaligus menghambat sekresi testosteron sehingga mengakibatkan penurunan libido dan gangguan potensi seks. Pemberian ekstrak cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) telah terbukti dapat meningkatkan kadar hormon testosteron dalam darah. Oleh karena itu, permasalahan yang diangkat dari penelitian ini adalah:

- 1.2.1. Apakah kombinasi dosis minimal DMPA (1,25 mg) dengan dosis optimal ekstrak cabe jawa dapat menurunkan konsentrasi spermatozoa dan sekaligus dapat meningkatkan kadar hormon testosteron darah tikus percobaan?
- 1.2.2. Apakah kombinasi dosis minimal DMPA dan dosis optimal ekstrak cabe jawa mempengaruhi berat badan dan kimia darah tikus percobaan?

1.3. Hipotesis Penelitian

Pemberian kombinasi dosis minimal DMPA dan ekstrak cabe jawa:

- 1.3.1. Menyebabkan penurunan konsentrasi spermatozoa.
- 1.3.2. Menyebabkan peningkatan kadar hormon testosteron.
- 1.3.3. Tidak mempengaruhi berat badan.
- 1.3.4. Tidak mempengaruhi hematologi (eritosit, hemoglobin, dan hematokrit).
- 1.3.5. Tidak mempengaruhi biokimia darah (SGOT, SGPT, kolesterol total, trigliserida, HDL, dan LDL).

1.4. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1.4.1. Tujuan Umum

Menguji pengaruh ekstrak cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) sebagai stimulator pembentukan androgen endogen pada tikus percobaan dengan *primary outcome*: peningkatan kadar hormon testosteron tikus kastrasi dan disuntik DMPA selama mendapat ekstrak cabe jawa.

1.4.2. Tujuan Khusus

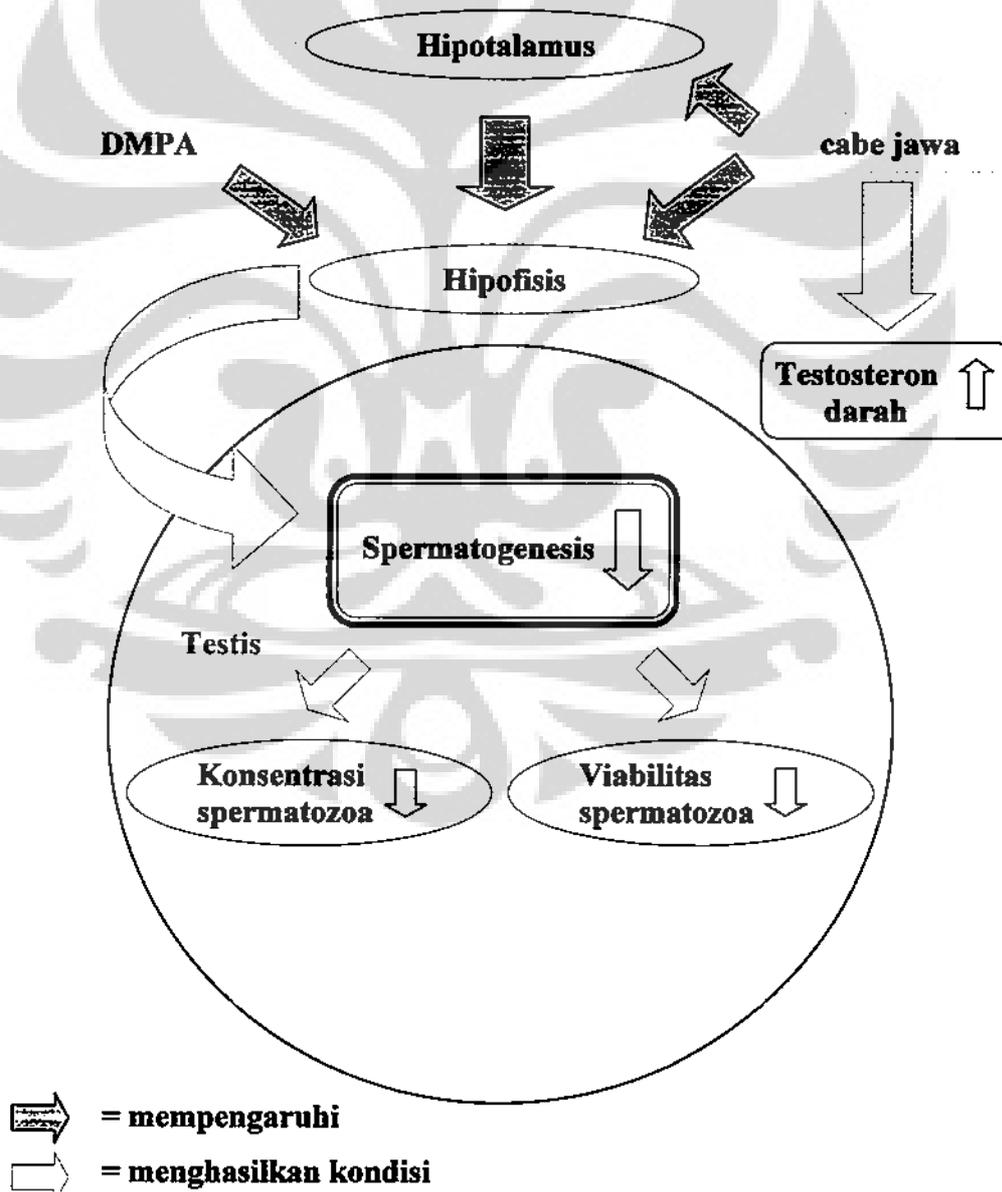
Menguji pengaruh kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) sebagai stimulator pembentukan androgen endogen terhadap konsentrasi spermatozoa, kadar hormon testosteron, berat badan, dan kimia darah tikus percobaan.

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat:

- 1.5.1. Memanfaatkan potensi sumber daya alam Indonesia yaitu cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) untuk digunakan sebagai afrodisiaka alam dan sebagai bahan alternatif untuk terapi sulih androgen (*androgen replacement therapy*) dan kontrasepsi hormonal.
- 1.5.2. Menghemat devisa negara yang banyak dikeluarkan akibat mengimpor androgen sintetis dari luar negeri.

1.6. Kerangka Teori



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sistem Reproduksi Hewan Jantan

Sistem reproduksi hewan jantan terdiri atas organ reproduksi primer, saluran reproduksi, dan berbagai kelenjar seks tambahan (kelenjar asesoris). Organ reproduksi primer adalah testis yang terdapat di dalam kantung skrotum. Saluran reproduksi merupakan suatu sistem saluran yang dirancang untuk menampung atau menyalurkan gamet setelah gamet tersebut diproduksi. Saluran reproduksi jantan terdiri atas epididimis, vas deferens, uretra, dan penis. Kecuali untuk uretra dan penis, semua struktur yang disebut di atas adalah berpasangan. Selain itu, terdapat berbagai kelenjar asesoris yang menyalurkan sekresi suportifnya ke dalam saluran reproduksi. Kelenjar asesoris tidak mengandung atau membawa sel germinal tetapi membantu fungsi dan transportasinya. Kelenjar asesoris utama yang sekresinya membentuk sebagian besar semen adalah vesikula seminalis, kelenjar prostat, dan kelenjar bulbouretra.^{17,18} Gambaran umum dari sistem urogenital tikus jantan dapat dilihat pada Gambar 2.1.¹⁹

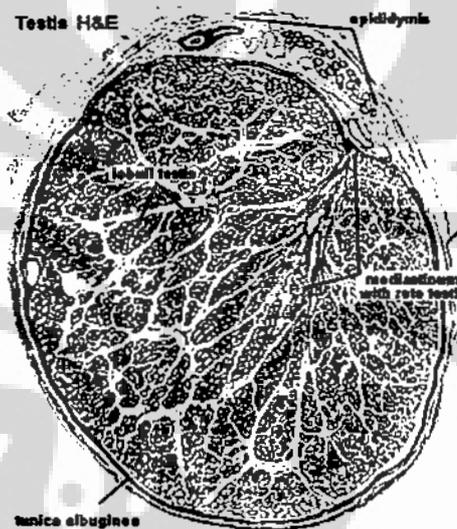


Gambar 2.1. Sistem urogenital tikus jantan.¹⁹ Keterangan: 1. kelenjar bulbouretra, 2. kandung kemih, 3. duktus deferens, 4. epididimis, 5. usus halus, 6. vesikula seminalis, 7. kelenjar prostat, 8. penis (uretra terdapat di dalamnya), 9. testis, 10. skrotum.

2.1.1. Testis

Testis mempunyai dua fungsi utama yaitu sebagai tempat memproduksi gamet jantan yaitu spermatozoa dan sekresi hormon testosteron. Seluruh

permukaan testis dibungkus oleh jaringan pengikat fibrosa yaitu tunika albuginea yang berawal dari suatu massa berbentuk kerucut yaitu mediastinum testis tempat terdapatnya rete testis (Gambar 2.2). Rete testis ini berhubungan langsung dengan duktus eferen yang akan membentuk bagian kaput epididimis. Tunika albuginea dibungkus oleh lapisan serosa di bagian eksternal. Dari mediastinum membentuk sekat-sekat yang tipis atau septa menuju tunika albuginea dan membagi testis ke dalam lobus-lobus testis yang mengandung banyak tubulus yang berliku-liku. Tubulus-tubulus ini disebut seminiferus karena di dalamnya diproduksi semua sel germinal fungsional pria.²⁰



Gambar 2.2. Penampang melintang testis.²⁰

2.1.2. Epididimis

Epididimis adalah organ kecil yang terletak di belakang testis dan terkait padanya. Epididimis terdiri atas sebuah tabung sempit yang sangat panjang dan berliku-liku serta dibagi menjadi tiga bagian yaitu kaput, korpus, dan kauda. Melalui tabung ini, spermatozoa berjalan dari testis masuk ke dalam vas deferens.²¹

2.1.3. Vas Deferens

Vas deferens adalah sebuah saluran yang berjalan dari bagian bawah epididimis. Kemudian naik di belakang testis, masuk ke tali mani (funikulus

spermatikus), dan mencapai rongga abdomen melalui saluran inguinal, dan akhirnya berjalan masuk ke dalam pelvis.²¹

2.1.4. Uretra

Uretra berjalan melalui penis dan mempunyai dua fungsi yaitu sebagai pembuang urin dan mengeluarkan semen. Epitel pembatas uretra pars prostatika adalah transisional, tetapi pada bagian lain berubah menjadi epitel berlapis atau bertingkat silindris dengan bercak-bercak epitel berlapis gepeng.²¹

2.1.5. Penis

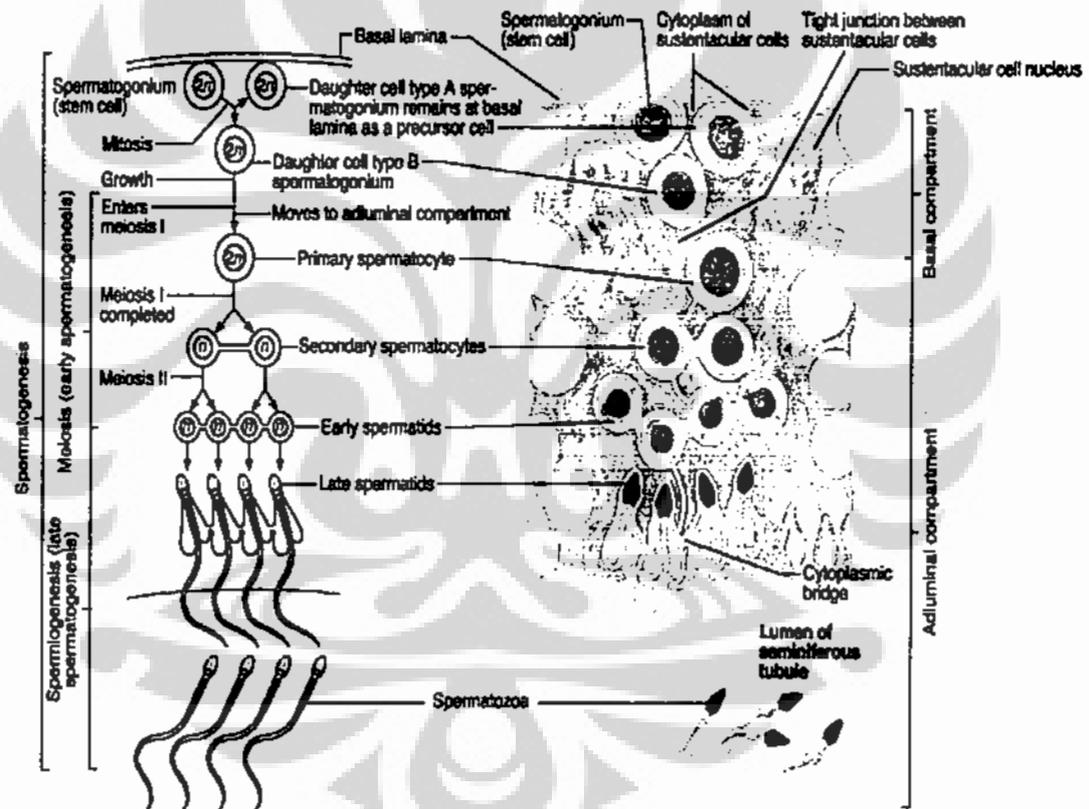
Penis (zakar) terdiri atas jaringan seperti busa dan memanjang dari glans penis (kepala zakar), tempat muara uretra. Kulit pembungkus glans penis adalah *preputium* atau kulup. Penis berisi jaringan erektil yang memungkinkan menjadi keras dan tegak. Penis merupakan organ kopulasi sebagai saluran pengeluaran cairan semen dan urin. Penis disusun oleh tiga bangunan silinder, sepasang dibagian dorsal yaitu korpus kavernosum penis dan satu bagian ventral yaitu korpus kavernosum uretra.²¹

2.2. Spermatogenesis

2.2.1. Tahap-tahap Spermatogenesis

Spermatogenesis adalah suatu proses yang kompleks dan bersifat siklik berlangsung di dalam testis. Secara spesifik terjadi di dalam tubulus seminiferus yang diakhiri dengan pembentukan spermatozoa. Pada tikus, spermatogenesis dimulai sejak periode fetal, ketika tubulus seminiferus mengandung sel-sel Sertoli yang matang dan gonosit. Pada tahap awal, meiosis dimulai sejak 14 hari setelah lahir, spermatid yang pertama muncul setelah kurang lebih 23 hari. Pada hari ke-28, proses spermatogenesis sudah lengkap secara kualitatif, tetapi memiliki konsentrasi sperma yang kurang memadai untuk berlangsungnya fertilisasi.²² Spermatogenesis berlangsung melalui koordinasi antara berbagai tipe sel seperti sel Sertoli yang berada di dalam tubulus seminiferus dan sel Leydig di interstisial testis. Peristiwa spermatogenesis dibedakan atas tiga fase yaitu fase spermatositogenesis, spermatidogenesis, dan spermiogenesis. Fase

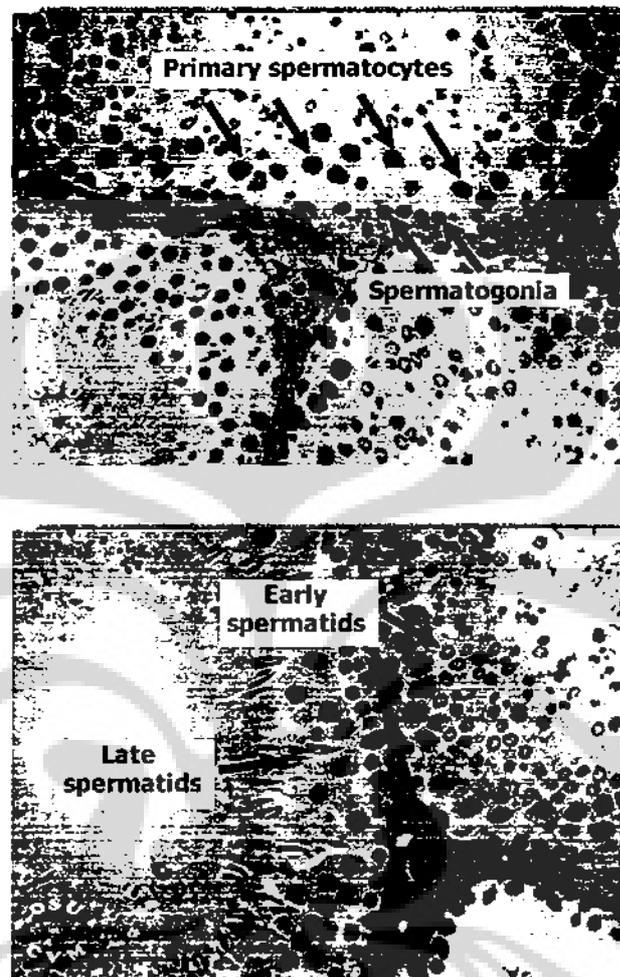
spermatositogenesis melibatkan proses proliferasi sel germinal spermatogonia dan menghasilkan spermatosit primer. Pada fase spermatidogenesis, spermatosit primer mengalami rekombinasi genetik menghasilkan spermatosit sekunder yang memiliki sel gamet haploid dan setelah itu akan berdiferensiasi menjadi spermatid. Selanjutnya, fase spermiogenesis adalah proses diferensiasi yang menghasilkan karakteristik morfologi spermatozoa matang yang berbeda untuk setiap spesies.²²⁻²⁴ Setelah itu terjadi proses spermiasi yang ditandai dengan pelepasan spermatozoa ke dalam lumen tubulus seminiferus.²⁵ Keseluruhan fase pada spermatogenesis ini digambarkan pada diagram berikut (Gambar 2.3).²⁶



Gambar 2.3. Tahapan-tahapan dalam proses spermatogenesis.²⁶

Tubulus seminiferus yaitu tempat berlangsungnya spermatogenesis merupakan struktur yang berkelok-kelok. Melalui pemeriksaan mikroskopik terlihat adanya lapisan-lapisan sel germinal sesuai kemajuan perkembangan sperma. Dimulai dari sel spermatogonia di bagian basal ke bagian dalam melalui

berbagai tahap pembelahan ke lumen yaitu tempat sperma berdiferensiasi sempurna siap untuk keluar dari testis (Gambar 2.4).^{24,27}



Gambar 2.4. Penampang melintang tubulus seminiferus tikus dengan berbagai tahap perkembangan sel.²⁷

2.2.2. Spermatositogenesis

Proses spermatositogenesis dimulai dari sel benih primitif, yaitu spermatogonia yang berlokasi di membran basalis dari epitel seminiferus dan dibatasi oleh sel Sertoli. Beberapa tipe sel spermatogonia dibedakan berdasarkan posisinya di bagian basal epitel germinal, morfologi, dan pewarnaan dari nuklei.²³ Sel spermatogonia relatif kecil, berdiameter sekitar 12 μm , dan intinya mengandung kromatin pucat. Spermatogonia terdiri atas spermatogonia tipe A, (tipe *A pale* (Ap) dan *A dark* (Ad)) dan spermatogonia tipe B. Spermatogonia Ad

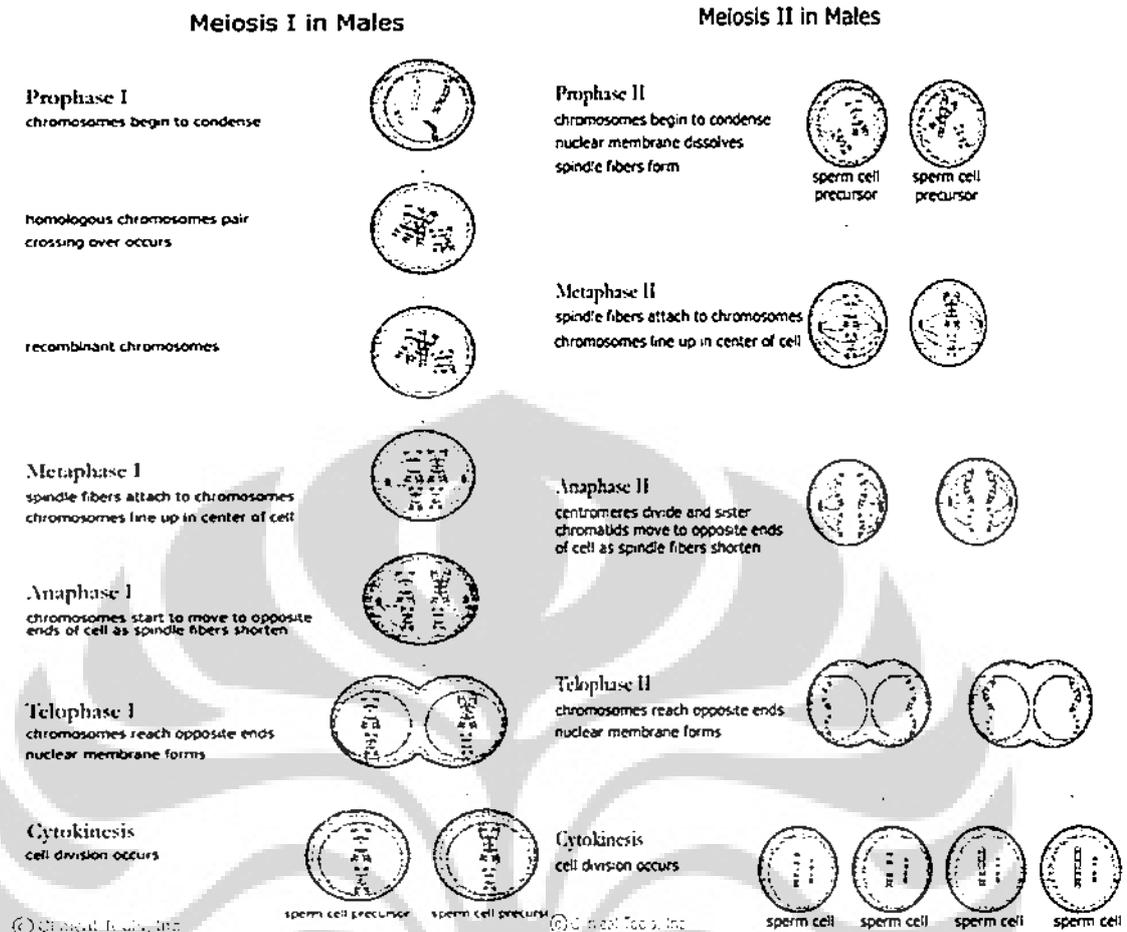
merupakan sel punca untuk gametogenesis, spermatogonia A akan membelah membentuk spermatogonia B. Spermatogonia B nantinya akan berkembang menjadi spermatozoa matang. Spermatogonia B bermultiplikasi secara kontinu melalui proses mitosis dan akan memasuki fase meiosis, berdiferensiasi memasuki spermatosit primer.^{23,28}

2.2.3. Spermatidogenesis

Segera setelah tahapan spermatogonia A dan B, sel tersebut memasuki tahap profase dari pembelahan meiosis I. Profase I dibagi menjadi empat tahap, yaitu leptoten, zigoten, pakhiten, dan diploten. Profase merupakan tahapan yang paling lama dalam proses spermatogenesis. Pada saat ini, spermatosit primer memiliki 46 (44+XY) kromosom dan 4N DNA (N menunjukkan susunan haploid kromosom atau jumlah DNA dalam susunan ini). Selanjutnya, sel-sel mengalami diakinesis, kemudian melakukan pembelahan membentuk metafase, dan seterusnya kromosom bergerak ke kutub masing-masing memasuki tahap anafase.^{23,24,28,29}

Pada fase ini terjadi proses meiosis yang bermanifestasi pada perubahan konfigurasi kromatin di dalam nukleus setelah pembelahan sel spermatogonia berakhir. Setelah melengkapi pembelahan meiosis I, terbentuk sel yang lebih kecil disebut spermatosit sekunder. Jumlah kromosom spermatosit sekunder adalah 23 (22+X atau 22+Y). Pengurangan jumlah (dari 46 menjadi 23), disertai dengan pengurangan jumlah DNA per sel (dari 4N menjadi 2N). Spermatosit sekunder sulit diamati dalam sediaan testis karena merupakan stadium yang berumur pendek, berada dalam fase interfase yang sangat singkat dan dengan cepat memasuki pembelahan meiosis II.^{24,29}

Selanjutnya sel-sel ini membelah lagi membentuk empat spermatid dengan jumlah kromosom 23 (22+X atau 22+Y). Dikarenakan tidak ada fase-S (sintesis DNA) pada fase interfase yang terjadi antara pembelahan meiosis pertama dan kedua dari spermatosit, maka jumlah DNA per sel dikurangi setengahnya menghasilkan sel-sel haploid (1N). Tahapan meiosis lengkap dapat dilihat pada gambar 2.5.³⁰ Spermatid selanjutnya akan mengalami proses spermiogenesis.²⁹



Gambar 2.5. Tahap-tahap meiosis.³⁰

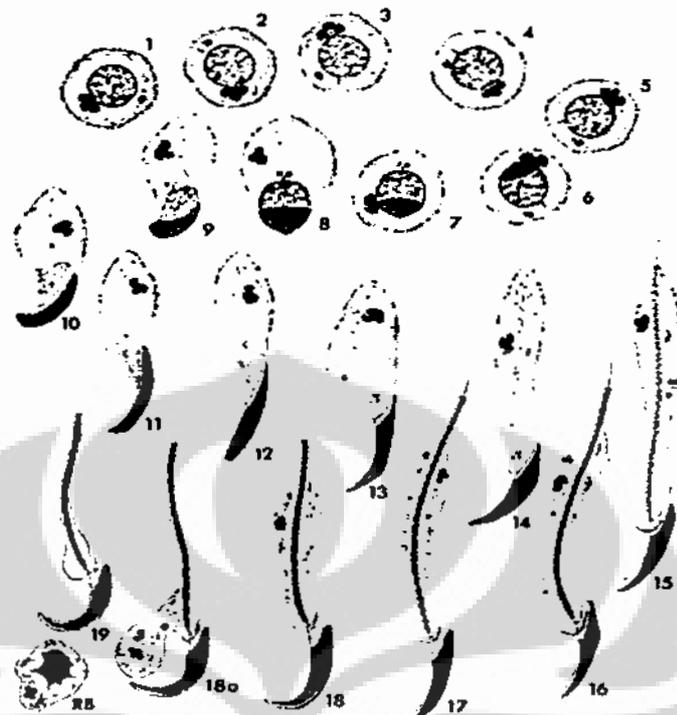
2.2.4. Spermiogenesis

Setelah melewati fase meiotik, selanjutnya spermatid melalui proses diferensiasi yang dikenal sebagai spermiogenesis. Proses ini dibedakan atas tiga fase yaitu: fase Golgi, fase akrosomal, dan fase pematangan. Pada fase Golgi, sitoplasma spermatid mengandung kompleks Golgi yang mencolok dekat inti, mitokondria, sepasang sentriol, ribosom bebas, dan retikulum endoplasmik halus. Granula proakrosom yang dikenal sebagai *small periodic acid-Schiff* (PAS) terbentuk di dalam kompleks Golgi di dekat inti. Granula tersebut menyatu untuk membentuk granula akrosom yang terdapat di dalam vesikel akrosom. Sentriol bermigrasi ke arah permukaan sel dan berlawanan dengan posisi akrosom. Pembentukan aksonem berflagela dimulai, dan sentriol bermigrasi kembali ke arah inti, sambil memilin komponen aksonem pada saat bermigrasi.²⁹

Pada fase akrosomal, vesikel akrosom yang terbentuk pada saat fase Golgi menyebar untuk menutupi belahan anterior dari inti yang mengalami pematatan dan segera membentuk akrosom. Akrosom mengandung enzim hidrolitik seperti hialuronidase, neuraminidase, fosfatase asam, dan *trypsin-like* protease. Enzim-enzim ini sangat dibutuhkan oleh sperma yang matang untuk melewati kompleks kumulus dan zona pelusida dari ovum pada saat reaksi akrosom, yaitu salah satu tahap awal dalam fertilisasi.²⁹

Selama fase akrosomal, kutub anterior sel yang mengandung akrosom akan berorientasi ke arah basal tubulus seminiferus. Selain itu, inti menjadi lebih panjang dan lebih padat. Salah satu dari sentriol tumbuh secara bersama, membentuk flagelum. Mitokondria berkumpul di sekitar bagian proksimal flagelum, daerah dimana pergerakan spermatozoa dibangkitkan. Disposisi mitokondria ini adalah contoh lain dari pemusatan organel ini pada tempat-tempat yang berhubungan dengan gerakan sel dan konsumsi energi yang tinggi. Gerakan flagelum adalah hasil interaksi antar mikrotubul, *adenosine triphosphate* (ATP), dan dinein (sebuah protein motor dengan aktivitas ATP-ase).^{29,31}

Terakhir, pada fase pematangan inti mengalami perubahan lebih lanjut dan mengalami pematatan. Residu sitoplasma dibuang dan difagositosis oleh sel Sertoli, dan spermatozoa dilepaskan ke dalam lumen tubulus. Pada saat ini, spermatozoa terdiri atas empat bagian yaitu: kepala, akrosom, bagian tengah, dan ekor. Kepala terutama terdiri atas nukleus, yang ditutupi oleh akrosom mengandung informasi genetik sperma. Akrosom, suatu vesikel berisi enzim di ujung kepala, berperan dalam menembus ovum. Mobilitas spermatozoa dihasilkan oleh ekor yang dibagi menjadi tiga bagian yaitu: bagian tengah, bagian prinsip, dan bagian ujung. Ekor spermatozoa berbentuk seperti pecut yang keluar dari salah satu sentriol. Pergerakan ekor yang terjadi akibat pergeseran relatif mikrotubul-mikrotubul penyusunnya, dijalankan oleh energi yang dihasilkan oleh mitokondria yang terkonsentrasi di bagian tengah sperma.^{29,31} Gambar mekanisme proses spermiogenesis pada tikus dapat dilihat pada gambar 2.6 berikut ini:



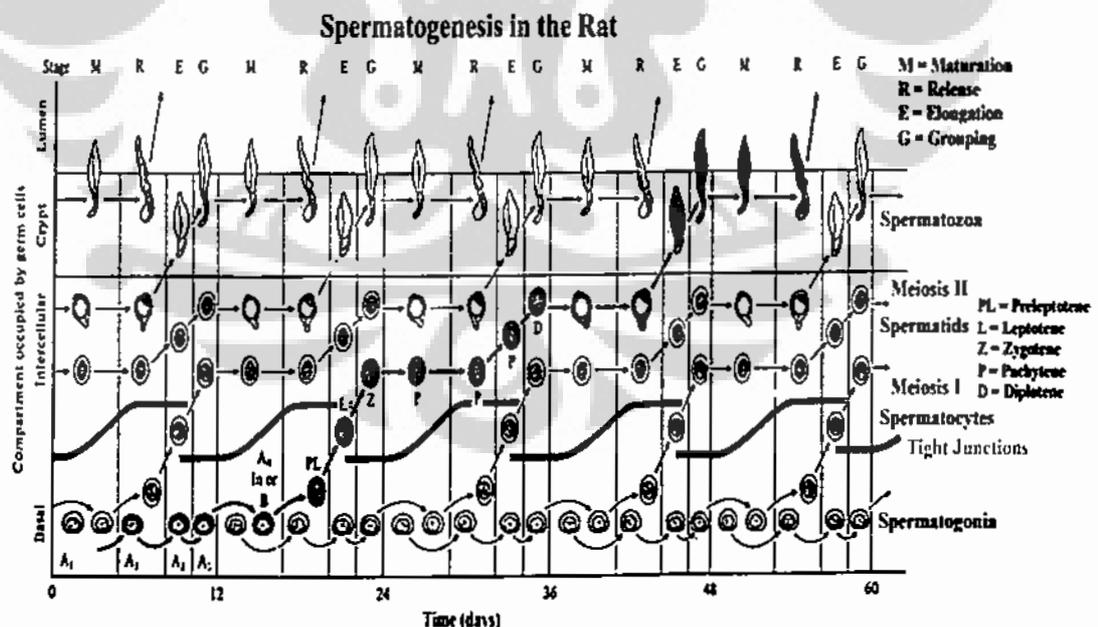
Gambar 2.6. Proses spermiogenesis pada tikus. Keterangan: 1-7 = fase Golgi, 8-14 = fase akrosomal, 15-19 = fase pematangan.³²

2.3. Siklus Epitel Seminiferus

Spermatogenesis berlangsung di dalam tubulus seminiferus yang terdapat di dalam testis. Tubulus seminiferus terdiri atas epitel germinal dan jaringan peritubular (lamina propria). Pada epitel germinal terdapat sel-sel germinal dengan berbagai tingkat perkembangan yaitu: spermatogonia, spermatosit primer, spermatosit sekunder, dan spermatid serta sel somatik yaitu sel Sertoli. Perkembangan dari berbagai tingkat sel-sel germinal tersebut tersusun mulai dari dasar (basal) hingga ke lumen tubulus seminiferus. Adanya tingkatan perkembangan sel-sel germinal pada tubulus seminiferus tersebut, terutama disebabkan oleh perbedaan waktu proliferasi dan diferensiasi dari sel induk spermatogonia.²⁴

Perkembangan dari setiap generasi spermatogonia, spermatosit, dan spermatid sangat erat hubungannya dengan perkembangan dari generasi-generasi sel spermatogenik lainnya pada suatu area tubulus yang sama. Jadi, kumpulan sel yang terdapat pada area epitel tersebut tidak tersusun acak, melainkan berada sangat teratur menjadi asosiasi sel tertentu. Artinya, setiap asosiasi sel selalu

terdiri atas sel spermatogonia, spermatosit, dan spermatid yang berbeda pada berbagai tingkat perkembangan. Perkembangan satu seri asosiasi sel pada tubulus yang sama akan membentuk satu siklus epitel seminiferus. Berdasarkan pada tipe asosiasi sel yang dijumpai pada potongan melintang tubulus seminiferus testis, maka spermatogenesis pada tikus dibagi menjadi 14 stadia/asosiasi sel dalam memproduksi spermatozoa matang, yang setiap stadium menempati segmen-segmen kecil pada epitel seminiferus dan melanjutkan pematangan untuk setiap stadium. Tiap stadium terdiri atas susunan sel antara spermatogonia A, spermatogonia intermedia, spermatogonia B, spermatosit primer dalam berbagai tahap profase dan spermatid dalam tahap spermiogenesis. Pada tikus, spermatid memiliki 16 langkah perkembangan di dalam suatu siklus lengkap epitel seminiferus.^{22,33} Urutan yang lengkap dari stadium pada epitel seminiferus menghasilkan suatu siklus. Pada tikus, satu siklus epitel seminiferus berlangsung selama 12,9 hari dan untuk melengkapi proses spermatogenesis membutuhkan empat siklus, sehingga proses spermatogenesis yang lengkap pada tikus memerlukan waktu 51,6 hari^{22,33} (Gambar 2.7).³⁴



Modified from Austin & Short, *Reproduction in Mammals, Book I: Germ Cells and Fertilization*, Cambridge University Press: Cambridge, U.K. 1982.

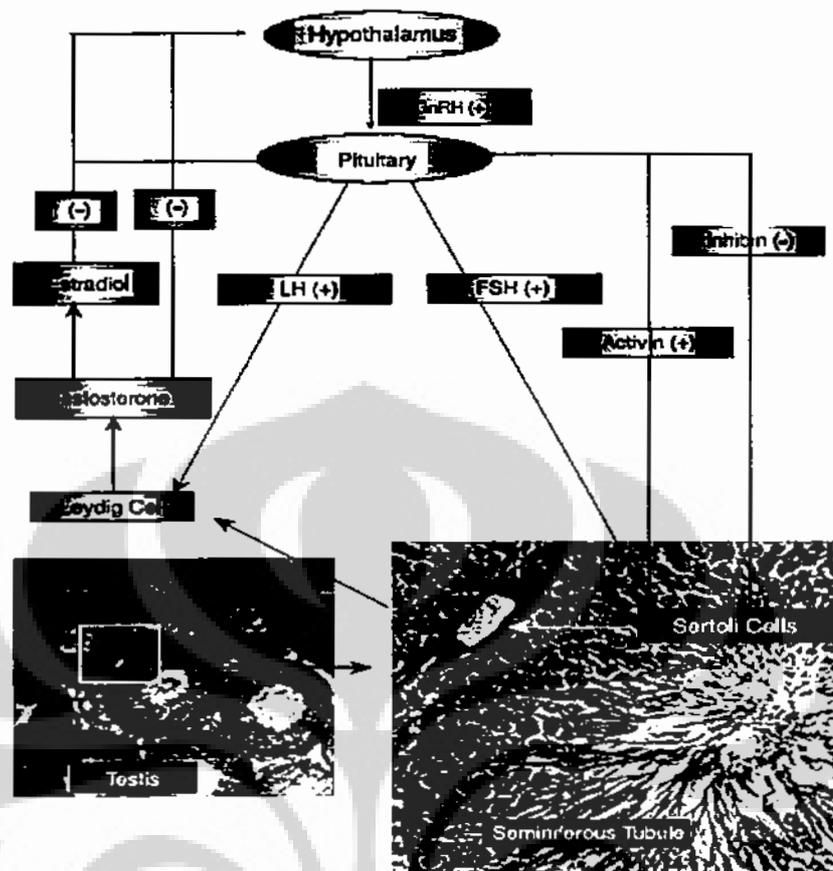
Gambar 2.7. Tipe-tipe asosiasi sel germinal pada berbagai tahap perkembangan dalam tubulus seminiferus tikus.³⁴

2.4. Pengaturan Hormonal pada Spermatogenesis

Spermatogenesis pada mamalia membutuhkan aksi dari sejumlah hormon peptida dan hormon steroid, yang memainkan peran penting dalam fungsi normal epitel seminiferus. Hormon-hormon tersebut tidak hanya mengatur perkembangan sel germinal pria, tetapi juga mengatur proliferasi dan fungsi tipe sel somatik yang tepat untuk perkembangan testis.³⁵ Produksi spermatozoa dan sekresi testosteron oleh testis bergantung pada stimulasi dari gonadotropin hipofisis, FSH dan LH yang disekresikan sebagai respon dari GnRH yang terdapat di hipotalamus.³⁶

Testosteron yang terdapat di sirkulasi darah terlibat dalam pengaturan produksi hormon melalui poros hipotalamus-hipofisis-testis. Hormon testosteron bekerja melalui reseptor androgen yang terdapat di sel Sertoli, sel Leydig, dan sel peritubular. Seperti yang terlihat pada Gambar 2.8, GnRH diproduksi di hipotalamus dan berperan dalam mengatur sekresi LH dan FSH dari hipofisis. Di dalam testis, LH secara tidak langsung menstimulasi proses spermatogenesis melalui sintesis testosteron oleh sel Leydig. Pada waktu yang bersamaan, FSH berinteraksi secara langsung dengan reseptor permukaan protein G spesifik yang diekspresikan di dalam sel Sertoli dan menstimulasi proses spermatogenesis. FSH juga berperan dalam mengatur perkembangan testis yang belum matang, yaitu dengan mengatur proliferasi sel Sertoli.³⁷

Testosteron dan metabolit aktifnya, estradiol merupakan regulator negatif bagi sekresi testosteron melalui hipotalamus dan hipofisis. Aktivin dan inhibin yang diproduksi oleh sel Sertoli berperan dalam menstimulasi atau menghambat sekresi FSH dari hipofisis. Pengaruh ekstratestikuler sangat dibutuhkan untuk fungsi dari pengaturan intratestikuler. Konsentrasi yang tinggi dari testosteron intratestikular penting untuk menginisiasi dan mempertahankan proses spermatogenesis yang dapat dibuktikan pada infertilitas pria hipogonad.^{24,36,37}



Gambar 2.8. Regulasi spermatogenesis pada poros hipotalamus-hipofisis-testis.³⁷

2.5. Pengembangan Kontrasepsi Pria

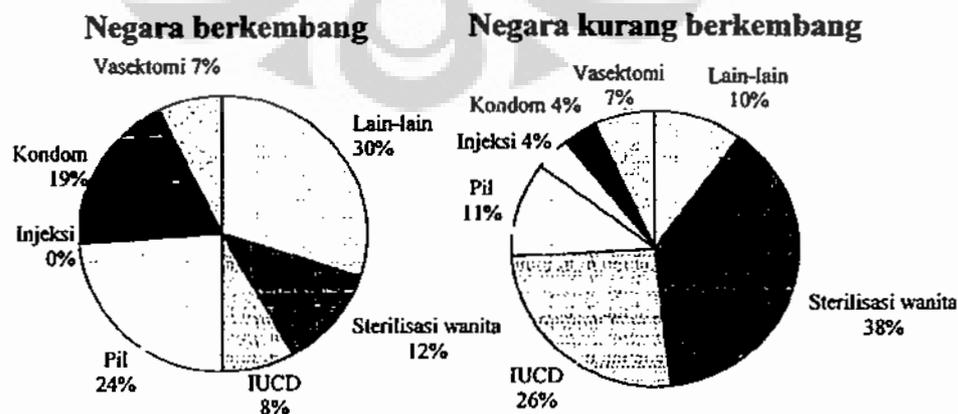
Untuk menghindari terjadinya ledakan jumlah penduduk, maka program KB harus dilakukan oleh semua pihak baik pria maupun wanita. Pada kenyataannya, program KB masih didominasi oleh wanita, sedangkan pria masih belum banyak berpartisipasi. Salah satu alasan rendahnya partisipasi pria dalam KB karena kontrasepsi pria yang tersedia sangat terbatas jenisnya. Masalah tersebutlah yang menjadi landasan mengapa perkembangan teknologi kontrasepsi perlu lebih mengarah pada pria.³⁸ Di samping itu, pengembangan metode kontrasepsi pria yang aman, efektif, reversibel, dan dapat diterima masyarakat menghadapi berbagai kesulitan dikarenakan kompleksitas dari proses spermatogenesis.³⁹

Di negara-negara kaya, revolusi alat kontrasepsi beberapa abad yang lampau membolehkan pasutri untuk ikut serta dalam program KB. Hal ini akan berdampak pada menurunnya jumlah mortalitas maternal, meningkatnya peluang pembelajaran, dan kedua pasutri memiliki kebebasan untuk berperan serta dalam

dunia luar. Namun, pada kebanyakan pasutri di negara-negara kaya tersebut, revolusi ini masih belum mencapai tujuan atau sasarannya. Bahkan, untuk pasutri di seluruh dunia, revolusi ini belum terlaksana.⁴⁰

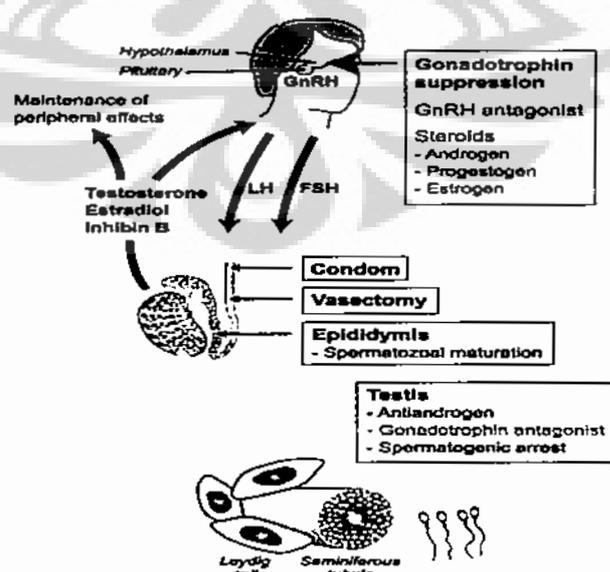
Pilihan alat-alat KB pria bahkan masih kurang memuaskan, bukan saja kurang dari segi kesempurnaan tetapi juga jumlahnya masih belum memadai. Selain senggama terputus (*coitus interruptus*), yang bisa menyebabkan kehamilan sebanyak 27%, pria hanya memiliki dua pilihan alat kontrasepsi yaitu vasektomi dan kondom. Tidak ada satu pun dari kedua alat kontrasepsi tersebut yang ideal. Vasektomi bersifat permanen, sedangkan kondom bisa mengurangi sensasi untuk kedua pasangan dan kadar kehamilan masih relatif tinggi.⁴⁰

Di samping keterbatasan alat kontrasepsi pria yang tersedia, sekitar 30% dari pasutri yang ada di seluruh dunia menggunakan metode kontrasepsi pria (Gambar 2.9). Penelitian beberapa tahun belakangan menunjukkan bahwa di dalam masyarakat banyak, pria lebih menginginkan untuk berbagi tanggung jawab penggunaan alat kontrasepsi bersama pasangan mereka. Kebutuhan alat kontrasepsi untuk tiap individu bervariasi tergantung pada perubahan keadaan sosial dari masing-masing individu tersebut. Ada kemungkinan bahwa metode kontrasepsi yang digunakan oleh para remaja yang baru memulai suatu hubungan dengan lawan jenisnya akan berbeda dengan pasutri yang telah memiliki keluarga yang utuh. Jadi, pengembangan metode kontrasepsi pria yang baru dan efektif telah diidentifikasi sebagai suatu prioritas yang tinggi oleh organisasi dunia termasuk WHO.⁴¹



Gambar 2.9. Distribusi penggunaan metode kontrasepsi di negara-negara berkembang versus negara-negara terbelakang di dunia.⁴¹ Keterangan: IUCD = kontrasepsi intra uterus.

Sistem reproduksi pria menyediakan suatu rentang target yang potensial untuk metode baru kontrasepsi pria (Gambar 2.10). Proses spermatogenesis merupakan suatu proses yang berkelanjutan dengan memproduksi berjuta-juta sperma matang dari spermatogonia setiap harinya. Pada pria normal, satu siklus spermatogenesis ini membutuhkan waktu sekitar 75 hari dan melibatkan reduksi jumlah kromosom 46 menjadi haploid yaitu 23 yang disebut sebagai meiosis. Meiosis ini hanya ditemukan di dalam gonad individu dewasa dan secara hati-hati diregulasikan menuju suatu seri tahapan yang terkoordinasi. Oleh karena itu, pengembangan metode kontrasepsi pria haruslah berpotensi mengganggu secara spesifik proses unik yang terjadi di dalam testis tersebut. Namun, sayangnya pengetahuan kita tentang dasar fisiologis dari spermatogenesis masih belum sempurna dan karenanya pengembangan metode baru kontrasepsi pria sebagian besar masih bersifat hipotetikal. Telah diketahui lebih dari 75 tahun bahwa fungsi normal testis tergantung pada sekresi gonadotropin hipofisis yang diregulasi oleh hormon testikuler. Prinsip kontrasepsi hormonal pria telah dikembangkan lebih dari 60 tahun yang lalu apabila telah diketahui bahwa pria menjadi azoospermia setelah diinjeksi dengan hormon testosteron dosis tinggi setiap hari. Akan tetapi, baru-baru ini telah ada usaha untuk menerapkan pengetahuan ini dalam pengembangan metode kontrasepsi yang bisa diterima masyarakat dan bersifat praktis.⁴¹



Gambar 2.10. Sasaran-sasaran yang potensial untuk metode kontrasepsi pria.⁴¹

Sementara perkembangan hormon-hormon baru dan aplikasinya untuk kontrasepsi wanita secara konstan sudah berlangsung sejak lima dekade yang lalu, kontrasepsi pria masih bersandar pada metode konvensional yaitu vasektomi dan kondom. Meskipun konsep kontrasepsi hormonal pria sudah diketahui sejak lama, upaya untuk mengembangkan metode kontrasepsi pria yang baru menjadi minat di dunia pendidikan. Hal ini dikarenakan kontrasepsi pria tradisional, dengan kekurangan yang dimilikinya, masih bisa diterima secara luas. Maka dari itu, terdapat alasan yang kuat untuk mengharapkan bahwa metode kontrasepsi hormonal yang dapat dipercaya akan disambut hangat oleh pasangan yang mencari alternatif dalam penggunaan kontrasepsi.⁴²

2.6. Kontrasepsi Hormonal Pria

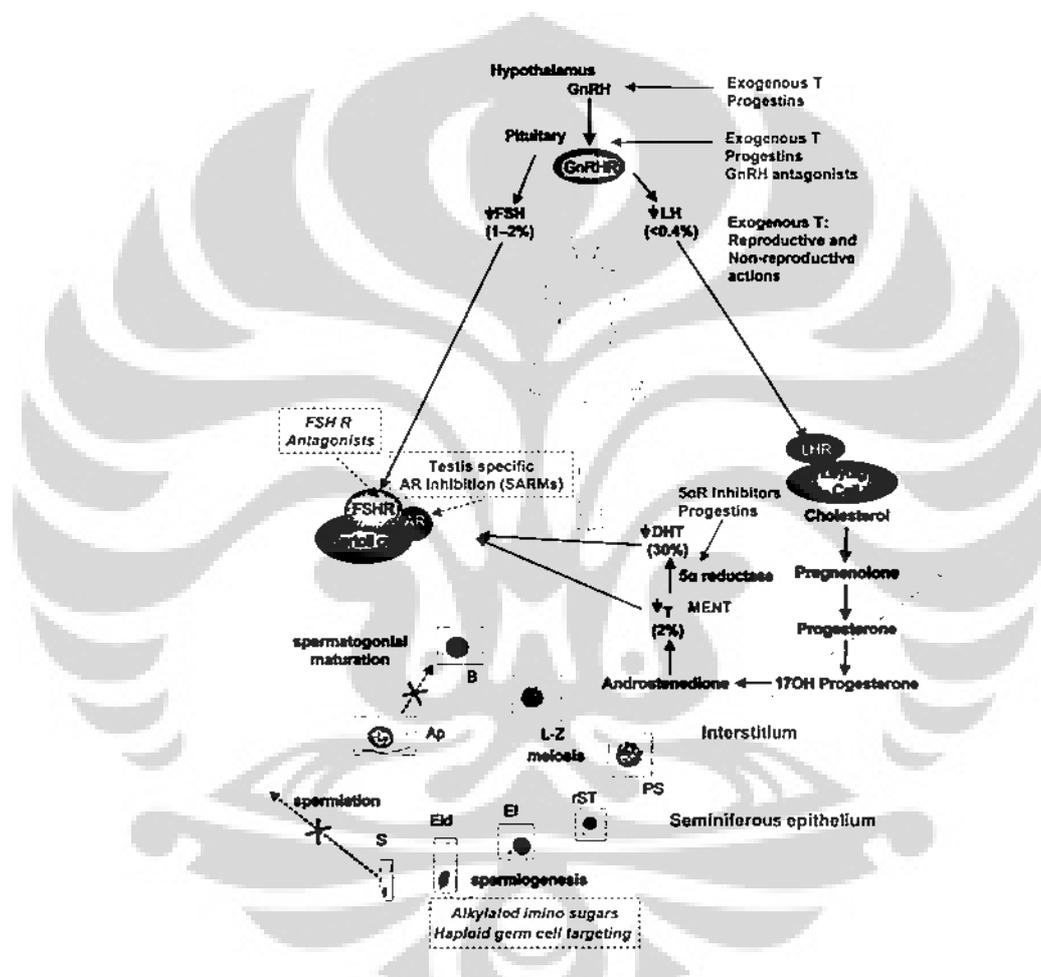
Melihat pentingnya pilihan-pilihan alat KB yang baru untuk meningkatkan laju taraf pemanfaatan kontrasepsi, WHO telah mengidentifikasi perkembangan metode kontrasepsi pria yang bersifat reversibel sebagai suatu prioritas. Metode kontrasepsi hormonal pria memanfaatkan umpan balik negatif pada endokrin untuk menekan spermatogenesis. Gonadotropin hipofisis ditekan melalui pemberian testosteron atau derivat androgen (tidak jarang diberikan dalam bentuk kombinasi keduanya) dengan agen anti-gonadotropin kedua (sebagai contoh progestin atau GnRH antagonis) (Gambar 2.11). Terdapat data yang mengindikasikan bahwa kontrasepsi hormonal pria menyediakan suatu pilihan alat KB yang bersifat reversibel untuk pria dengan kemanjuran yang sama dengan pil kontrasepsi oral wanita.⁴³

Kontrasepsi hormonal pria bertujuan untuk mencegah kehamilan dengan mengeliminasi sperma fertil dari ejakulat berdasarkan penekanan terhadap produksi sperma yang bersifat efektif dan reversibel.⁴⁴ Sejauh ini, semua regimen kontrasepsi hormonal pria kurang mencapai target untuk memperoleh hasil akhir yang seragam yaitu azoospermia.^{41,45} Penelitian yang dilakukan oleh WHO menunjukkan bahwa tingkat kegagalan dari kontrasepsi hormonal pria sebanding dengan konsentrasi spermatozoa yang tersisa di dalam ejakulat. Setiap metode kontrasepsi hormonal pria harus bersifat reversibel, sehingga fertilitas pria dapat kembali seperti semula setelah melewati masa penyembuhan. Bukti terbaru dari

prinsip untuk penerapan dari regimen kontrasepsi hormonal generasi kedua adalah berdasarkan pada kombinasi depot androgen atau progestin.⁴⁴

Hormon kontrasepsi pada pria umumnya berbasis pada dua jenis, yaitu:

- Regimen kontrasepsi testosteron tunggal, dan
- Kombinasi antara androgen dengan bahan kimia yang dapat menekan pelepasan hormon gonadotropin (*a gonadotropin-supressing agent*) atau dikenal sebagai progestin.³⁸



Gambar 2.11. Regimen kontrasepsi hormonal pria (androgen tunggal atau dikombinasikan dengan progestin atau GnRH antagonis) menghambat poros hipotalamus-hipofisis-testis.⁴³

2.6.1. Regimen Kontrasepsi Testosteron Tunggal

Pemberian testosteron eksogen dosis optimal pada pria normal akan menurunkan sekresi gonadotropin hipofisis, LH, dan FSH melalui mekanisme umpan balik negatif. Konsekuensinya adalah akan mengakibatkan sekresi testosteron endogen menjadi menurun.⁴² Pada akhirnya, akan menurunkan

produksi spermatozoa sampai keadaan oligozoospermia berat atau azoospermia dan merupakan suatu pendekatan metode kontrasepsi pria yang menjanjikan.⁸ Penambahan testosteron eksogen dimaksudkan untuk meningkatkan kadar testosteron plasma sekitar 40% di atas kadar fisiologis (suprafisiologis).⁴⁶

Metode kontrasepsi pria dalam bentuk injeksi testosteron ester yaitu TE pertama kali dilakukan uji klinis di Eropa dan Amerika Serikat pada tahun 1970. Dosis testosteron yang dicobakan sangat tinggi (200 mg injeksi intramuskuler) sehingga merupakan dosis suprafisiologis. Pada relawan pria sehat, TE berhasil memacu terjadinya azoospermia pada 40-50 persen peserta, sedangkan oligozoospermia berat terjadi pada 35-45 persen peserta.⁴⁷

McLachlan *et al.*,⁷ melaporkan bahwa penyuntikan TE dosis 200 mg setiap minggu melalui intramuskuler menekan konsentrasi FSH secara maksimal pada minggu ke-12 penyuntikan sehingga menjadi 1,2% dari *baseline*. Serum LH secara konsisten menjadi di bawah 1% dari *baseline* setelah 6 minggu penyuntikan, dan setelah 12 minggu kadar LH menjadi 0,3% dari *baseline*. Namun, kadar serum inhibin B tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan yaitu 86% dari *baseline* setelah 12 minggu penyuntikan. Jumlah spermatozoa menunjukkan penurunan yang signifikan menjadi 10% dari *baseline* setelah dua minggu pemberian TE. Pada penelitian ini, didapatkan bahwa kadar testosteron intratestikuler menurun menjadi 5,2% dibanding kontrol. Penurunan sel-sel spermatogenik terlihat jelas setelah 6 minggu pemberian TE. Penurunan jumlah yang signifikan terlihat pada sel-sel germinal dari spermatogonium tipe B sampai spermatosit I pakhiten yang dibandingkan dengan kelompok kontrol. Setelah 12 minggu perlakuan, terjadi reduksi pada semua tipe sel germinal mulai dari sel spermatogonia A sampai spermatid yang menunjukkan penurunan jumlah secara signifikan dibanding kontrol. Menurut Pasqualotto *et al.*,⁴ kadar androgen plasma segera meningkat setelah penyuntikan TE secara intramuskuler dan kadarnya dalam plasma bervariasi pada waktu yang berbeda. TE membutuhkan interval pemberian 2-3 minggu agar kadar testosteron plasma tetap tinggi dalam waktu yang lama. Kelemahan tersebut menjadikan alasan yang harus dipertimbangkan karena TE dianggap belum cukup memuaskan untuk penggunaan lebih luas.

Kelemahan yang dimiliki oleh TE dapat teratasi dengan dikembangkannya Testosteron Busiklat (TB) di bawah perlindungan WHO. TB memiliki fase efektif yang lebih lama yaitu sekitar 3-4 bulan setelah penyuntikan pertama. Penyuntikan dosis tunggal 1200 mg terbukti dapat menekan sel spermatogenik dan hal ini menunjukkan bahwa TB lebih baik jika dibandingkan dengan TE.⁴ Rajalakshmi dan Ramakrishnan^{48,49} serta Rajalakshmi *et al.*,⁵⁰ melaporkan bahwa pemberian TB terbukti dapat meningkatkan kadar testosteron plasma dan menghambat sekresi gonadotropin (LH dan FSH), baik pada hewan, maupun pada manusia. Pemberian TB dapat meningkatkan kadar testosteron plasma pada kera kastrasi 3 sampai 4,4 kali di atas *baseline* yang dipertahankan selama 4 bulan. Pada pria hipogonadisme, TB dapat meningkatkan kadar testosteron plasma hampir 6 kali dan dipertahankan selama 3 bulan.⁴⁸⁻⁵⁰ Dari hasil yang didapat tersebut, ternyata peningkatan kadar testosteron plasma berada di atas 40% seperti yang dapat menyebabkan oligo atau azoospermia.^{46,51,52}

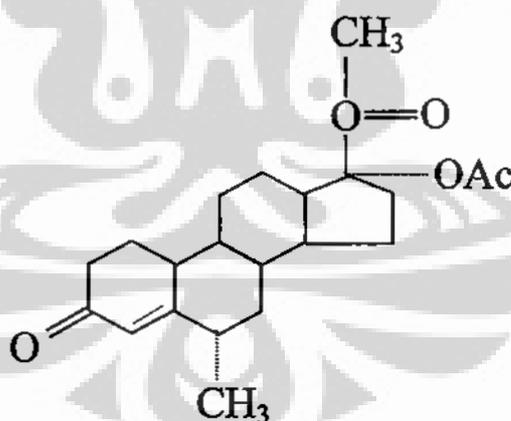
Sediaan testosteron lainnya yang bekerja jangka panjang dan terus-menerus adalah TU yang diberikan setiap 6 minggu melalui intramuskuler.⁴ Studi terbaru yang menggunakan TU sebagai regimen kontrasepsi hormonal pria dilaporkan oleh Gu *et al.*,⁵³ yang melibatkan 308 orang pria Cina menunjukkan hasil yang baik. Dari masing-masing sukarelawan yang diberi dosis 500 mg TU setiap bulan setelah pemberian dosis penekanan 1.000 mg, hanya 9 orang yang tidak mengalami azoospermia atau oligozoospermia berat pada fase supresi. Kontrasepsi ini dapat dikatakan sangat efektif dan reversibel pada pria Cina dan memiliki tolerabilitas yang baik. Namun, hanya menimbulkan sedikit ketidaknyamanan karena efek dari penyuntikan dan efek androgenik seperti timbulnya jerawat, penambahan berat badan, hemoglobin dan lipid.⁵⁴ Pada studi yang terpisah menunjukkan 6 dari 10 pria Indonesia yang diberikan TU 500 mg dengan interval 6 minggu, mengalami azoospermia selama 24 minggu.⁵⁵

2.6.2. Regimen Kontrasepsi Androgen dan Progestin

Regimen kontrasepsi hormonal generasi kedua yang meliputi kombinasi androgen dengan suatu agen penekan gonadotropin telah terbukti lebih efektif dalam menekan spermatogenesis dibandingkan dengan regimen androgen tunggal.

Di antara sekian banyak pilihan regimen yang dapat dikombinasikan dengan androgen, kombinasi androgen dan progestin memberikan hasil yang lebih menjanjikan dalam menekan spermatogenesis.³ Kontrasepsi progestogen tunggal dosis rendah tersedia dalam bentuk oral, implan atau intrauterin, sedangkan kontrasepsi progestogen tunggal dosis tinggi diberikan dengan cara penyuntikan melalui intramuskuler yang akan memberikan pengaruh kerja panjang (*long acting*).¹⁰ Salah satu gambaran untuk kontrasepsi hormonal adalah kebebasan dari tuntutan yang tinggi dalam kepatuhan untuk pengobatan. Oleh karena itu, penggunaan progestin dapat menghindari kebutuhan dalam mengkonsumsi tablet tiap harinya.³

Salah satu regimen kontrasepsi progestin yang sering digunakan adalah DMPA (Gambar 2.12).⁵⁶ DMPA merupakan analog sintetik dari hormon progesteron steroid alami dan aktif bekerja secara biologis dan farmakologis setelah pemberian melalui oral dan parenteral. Disamping merupakan progestin yang poten, DMPA juga memiliki efek yang mirip dengan fungsi steroid lainnya seperti efek androgenik, anti-androgenik dan kortikoid.⁵⁷



Gambar 2.12. Struktur MPA⁵⁶

DMPA tergolong obat yang aman karena kadar toksisitasnya sangat rendah. Nilai daya racun akut atau LD₅₀ pada tikus yang diberikan DMPA per oral adalah sebesar 10.000 mg/kg bb. Pada mencit, LD₅₀nya setelah penyuntikan intravena adalah 376 mg/kg bb. Pemberian DMPA secara oral pada anjing dan tikus percobaan dengan dosis 3, 10, atau 30 mg DMPA/kg bb/hari selama 181 dan 190

hari secara keseluruhan tidak bersifat toksik, namun tetap menginduksi pengaruh hormonal pada seluruh dosis. Hal yang sama terlihat pada monyet, kelinci dan anjing yang disuntik DMPA melalui intramuskuler pada dosis 3, 10 atau 30 mg/kg bb juga memberikan hasil yang bersifat non-toksik, tetapi aktif secara farmakologis pada semua dosis percobaan. Pengamatan pengaruh hormonal meliputi perubahan berat pada organ yang terkait dengan hormon endokrin dan lesi histopatologi seperti atrofi adrenal. Pengujian efek mutagenik DMPA dengan metode Ames terhadap *Chinese hamster* memberikan hasil yang negatif. Uji karsinogenisitas DMPA terhadap tikus, mencit dan monyet juga memberikan hasil yang negatif. Disamping itu, beberapa penelitian multisenter dari DMPA dengan penyuntikan melalui intramuskuler pada dosis 3 mg setiap tiga bulan menunjukkan tidak terjadi peningkatan risiko kanker payudara, serviks dan ovarium.⁵⁷

Progestin yang sebelumnya digunakan sebagai kontrasepsi hormonal wanita, belakangan ini telah dilakukan penelitian dengan mengkombinasikan progestin dan testosteron untuk menekan spermatogenesis secara lebih cepat dan untuk meningkatkan kemanjuran alat kontrasepsi. Pemberian kombinasi androgen dan progestin eksogen bekerja dalam menghambat sekresi gonadotropin dan sebagai konsekuensinya sekresi testosteron endogen menurun. Androgen dan progestin mengurangi pelepasan GnRH dari hipotalamus, sedangkan analog GnRH (agonis dan antagonis) menghambat pelepasan GnRH endogen pada tingkat hipofisis. Keduanya menyebabkan kadar gonadotropin menurun dan berakibat pada penurunan produksi testosteron oleh sel Leydig dan akhirnya menekan produksi spermatozoa.⁴² Disamping itu, regimen kontrasepsi pria yang mengkombinasikan androgen dengan progestin dapat memberikan hasil yang lebih menjanjikan yaitu dengan tercapainya azoospermia.³

Pengujian pengaruh kontrasepsi hormonal pria TU-DMPA telah dilakukan di China oleh Gu *et al.*,⁵⁸ pada 30 orang pria sehat yang bertujuan untuk menekan spermatogenesis. Penelitian tersebut dibagi menjadi tiga kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri atas 10 orang relawan. Kelompok A diberi 1.000 mg TU, kelompok B diberi 1.000 mg TU yang dikombinasikan dengan 150 mg DMPA dan kelompok C menerima 1.000 mg TU dan 300 mg DMPA.

Keseluruhan dosis perlakuan diberikan secara intramuskular selama delapan minggu. Kadar serum testosteron meningkat secara signifikan di atas *baseline* setelah empat minggu penyuntikan pada kelompok pemberian TU secara tunggal dan 12 minggu penyuntikan pada kelompok kombinasi TU + DMPA. Kondisi azoospermia dan oligozoospermia berat secara konsisten dicapai oleh seluruh relawan selama interval perlakuan kecuali pada dua pria dari kelompok pemberian TU secara tunggal dengan konsentrasi spermatozoa yang mengalami naik-turun.

Pada penelitian yang mengkombinasikan 300 mg DMPA dengan depot testosteron dosis 800 mg menunjukkan hasil yang lebih efektif dalam menekan spermatogenesis dibandingkan dengan dosis pemberian secara tunggal dari depot testosteron yang paling maksimal yaitu 1200 mg.³ Pada penelitian yang dilakukan oleh McLachlan *et al.*,⁸ menggunakan kelompok kontrol, TE dan TE + DMPA, diketahui bahwa kadar serum LH dan FSH kelompok TE + DMPA lebih rendah pada minggu ke-2 perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol dan TE secara tunggal. Konsentrasi spermatozoa juga menunjukkan penurunan yang signifikan pada kedua kelompok perlakuan yaitu TE dan TE + DMPA dibanding kontrol. Kadar hormon testosteron intratestikuler juga menurun menjadi 5,2% dan 2,2% pada masing-masing kelompok TE dan TE + DMPA pada minggu ke-2 perlakuan. Dari penelitian Pasqualotto *et al.*,⁴ yang mengkombinasikan 100 mg TE per minggu diberikan secara intramuskuler dengan levonogestrel 500 mg per oral tiap hari adalah lebih efektif dalam menekan spermatogenesis dibandingkan dengan pemberian testosteron secara tunggal.

Kontrasepsi hormonal pria pertama yang menggabungkan antara depot androgen/progestin menunjukkan tingkat kemanjuran yang lebih tinggi, bersifat aman, dan reversibel dalam pemulihan spermatogenesis.³ Penelitian yang didanai oleh WHO antara tahun 1990 dan 1996 pada kontrasepsi hormonal pria menunjukkan bahwa produksi sperma di dalam ejakulat yang kurang dari 3 juta sperma per mililiter (mL) merupakan kontrasepsi pria yang efektif dan reversibel. Pengaruh samping yang timbul dari kontrasepsi hormonal pria adalah rasa kurang enak pada tempat injeksi dan pengaruh androgenik seperti timbul jerawat, kenaikan berat badan, hemoglobin dan lipid.⁵⁴ Oleh karena itu, alat kontrasepsi yang akan diberikan pada pria sehat harus diketahui dengan jelas pengaruh jangka

pendek dan jangka panjangnya. Alasan medis paling umum yang menyebabkan diskontinuitas dari pemberian metode kontrasepsi adalah timbulnya jerawat (3%), perubahan suasana hati, tingkah laku dan penurunan libido (4%), sementara kondisi insidental atau idiosinkratik lain yang jarang terjadi (<1%).⁴

2.6.3. Pengaruh Kontrasepsi Hormonal terhadap Kimia Darah

Seiring dengan tujuan untuk perluasan penggunaan kontrasepsi hormonal pada pria sehat dalam periode jangka panjang, banyak hal yang perlu dipertimbangkan termasuk tingkat kemanjuran dan keamanannya serta pengaruhnya secara klinis dan metabolis. Sejumlah penelitian yang menggunakan kombinasi regimen kontrasepsi hormonal pria dengan progestin menghasilkan 12-28% reduksi terhadap kadar kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL). HDL diketahui berperan dalam melawan aterosklerosis melalui mekanisme antioksidan dan anti-inflamasi serta mengeliminasi kolesterol dari lesi aterosklerotik. Namun demikian, menurut Matthiesson dan McLachlan⁴³, uji klinik kontrasepsi hormonal sejauh ini memiliki durasi jangka pendek, sedangkan patogenesis dari penyakit jantung koroner membutuhkan waktu jangka panjang. Matthiesson dan McLachlan *cit Meriggiola et al.*, (1996, 1998, 2003)⁴³ juga menyebutkan bahwa penelitian yang dilakukan menunjukkan penurunan kadar hemoglobin, hematokrit dan sel darah merah dengan menggunakan siproteron asetat (CPA). Hal ini mungkin dikarenakan efek anti-androgenik CPA terhadap sumsum tulang.

Dari penelitian Mishell²⁹ pada lima studi *cross sectional* yang membandingkan kelompok pemberian DMPA dan kontrol diketahui bahwa terjadi penambahan berat badan pada sukarelawan yang diberi DMPA. Sejumlah penelitian longitudinal juga telah mengindikasikan bahwa penggunaan DMPA memiliki rata-rata penambahan berat badan antara 1,5 sampai 4 kilogram pada tahun pertama dan terus bertambah pada tahun berikutnya. Akan tetapi, penelitian ini tidak menggunakan kelompok kontrol sebagai pembanding, jadi penambahan berat badan bisa saja disebabkan oleh faktor selain penggunaan DMPA.

Zhang *et al.*,⁵⁹ telah melakukan penelitian dengan memberikan injeksi TU tunggal pada 26 pria China yang terdiri atas tiga kelompok. Kelompok pertama terdiri atas 13 relawan diberi 500 mg TU, kelompok kedua dengan 12 relawan

diberi 1.000 mg TU, dan kelompok ketiga sejumlah 7 relawan diberi plasebo. Periode pemberian TU adalah selama 16 minggu. Setelah dilakukan uji analisis lipid, hematologi, dan kimia darah, diketahui bahwa kolesterol total, HDL, dan *low density lipoprotein* (LDL) pada kadar *baseline* adalah sama pada masing-masing kelompok. Kadar kolesterol total tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dengan kontrol pada saat periode *baseline*. Kadar kolesterol HDL dan LDL juga tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antara masing-masing kelompok perlakuan terhadap lama perlakuan atau antara kelompok perlakuan dengan setiap periode penelitian. Selama periode perlakuan, pemberian TU menyebabkan sedikit peningkatan kadar hemoglobin, tapi memberikan hasil yang signifikan dibandingkan dengan kadar *baseline*. Namun demikian, peningkatan kadar hemoglobin ini masih dalam batas normal. Kadar hemoglobin pada kelompok pemberian TU 1.000 mg secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pemberian 500 mg TU dan kelompok plasebo. Perubahan kadar hemoglobin ini kembali ke kadar *baseline* selama periode pemulihan. Hasil kimia darah dari fungsi hati dan ginjal masih dalam batas normal selama penelitian dan tidak bervariasi secara signifikan selama fase penelitian.

2.7. Buah Cabe Jawa sebagai Stimulator Pembentukan Androgen Endogen

Selain androgen yang diperoleh dari metode kontrasepsi hormonal, terdapat sejumlah tanaman yang dapat menstimulasi pembentukan androgen di dalam tubuh dan masih perlu diuji efeknya untuk dijadikan sebagai pengganti testosteron sintetis. Istilah androgen digunakan secara kolektif untuk senyawa-senyawa yang kerja biologiknya sama dengan testosteron. Fungsi utama kelompok hormon ini adalah merangsang perkembangan dan aktivitas organ-organ reproduksi serta sifat-sifat seks sekunder, sedang kerja kombinasinya disebut kerja androgenik. Androgen utama pada seorang pria adalah testosteron yang dihasilkan oleh sel Leydig atau interstisial di dalam testis.¹³

Pengaruh hormon androgen di dalam tubuh diketahui merupakan salah satu faktor yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan kekuatan fisik seseorang. Namun demikian, pada laki-laki akan terjadi juga sindrom yang analog dengan

menopause pada wanita yang dikenal sebagai andropause. Keadaan ini akan menjadi lebih baik dengan pemberian androgen. Androgen juga diperkirakan bertanggungjawab terhadap keagresifan dan tingkah laku seksual pria.¹³

Berbagai tanaman yang dapat merangsang pembentukan androgen di dalam tubuh antara lain terdapat dalam tanaman obat salah satunya adalah buah cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.). Secara empirik buah cabe jawa digunakan sebagai afrodisiaka, obat lemah syahwat, lambung lemah, dan peluruh keringat.¹³

Salah satu penelitian pendahuluan dari buah cabe jawa antara lain dilakukan oleh Isnawati *et al.*,¹⁵ yang bertujuan untuk menetapkan efek mutagen dengan sistem mutasi balik (metode Ames) ekstrak simplisia buah cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.). Dari penelitian tersebut diketahui bahwa ekstrak cabe jawa tidak menyebabkan mutasi gen pada lima galur bakteri uji.¹⁵ Selain itu, beberapa penelitian pendahuluan buah cabe jawa lain dalam bentuk infus, LD₅₀nya termasuk bahan yang tidak toksik, infus pada dosis 2,1 mg/10 gram berat badan pada tikus putih mempunyai pengaruh androgenik dan anabolik.¹⁴ Kemudian dalam bentuk suspensi sampai dengan dosis 1.400 mg/10 gram berat badan mencit atau ekuivalen dengan 100 kali dosis manusia, yang diberikan secara oral tidak menimbulkan efek teratogenik pada mencit betina pada waktu periode organogenesis.⁶⁰ Ekstrak etanol 70% buah cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) yang diteliti pengaruh androgeniknya pada anak ayam jantan, pada dosis 1,88 mg per 100 gram berat badan mempunyai respon tidak berbeda nyata dengan bahan standar metiltestosteron (andriol) dosis 500 mg per 100 gram berat badan.¹³

Moeloek *et al.*,¹⁶ yang telah melakukan penelitian uji klinik ekstrak cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) terhadap pria hipogonad menunjukkan bahwa dosis 100 mg per hari ekstrak cabe jawa dapat meningkatkan kadar hormon testosteron darah pada 7 dari 9 pria relawan dan meningkatkan frekuensi koitus. Hasil penghitungan jumlah spermatozoa menunjukkan bahwa terjadi peningkatan konsentrasi spermatozoa pria relawan pada hari ke-30 pemberian ekstrak cabe jawa. Konsentrasi spermatozoa ini tetap tinggi setelah pemberiannya dihentikan (hari ke-60). Pada pemantauan PSA dan darah menunjukkan pemakaian ekstrak cabe jawa cukup aman dengan dosis 100 mg/hari pada 9 pria hipogonad.

2.7.1. Cabe Jawa (*Piper retrofractum* Vahl.)

Indonesia memiliki keanekaragaman hayati yang sangat berlimpah, salah satunya adalah tanaman obat. Tumbuhan berkhasiat obat sudah sejak lama dimanfaatkan oleh nenek moyang dalam pengobatan tradisional. Salah satu tumbuhan obat tersebut adalah cabe jawa (Gambar 2.13).^{61,62} Menurut Kintoko⁶³, cabe jawa tergolong salah satu tanaman obat unggulan nasional. Adapun yang dimaksud dengan obat tradisional adalah obat jadi atau ramuan bahan alam yang berasal dari tumbuhan, hewan, mineral, sediaan galenik atau campuran bahan-bahan tersebut yang secara tradisional telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman. Pada kenyataannya, bahan obat alami yang berasal dari tumbuhan porsinya lebih besar dibandingkan dengan yang berasal dari hewan atau mineral sehingga sebutan obat tradisional hampir selalu identik dengan tanaman obat karena sebagian besar obat tradisional berasal dari tanaman obat. Obat tradisional ini (baik jamu maupun tanaman obat) masih banyak digunakan oleh masyarakat, terutama dari kalangan menengah ke bawah. Bahkan dari masa ke masa, obat tradisional mengalami perkembangan yang semakin meningkat, terlebih dengan munculnya isu kembali ke alam (*back to nature*) akibat krisis yang berkepanjangan. Kelebihan obat tradisional dibandingkan dengan obat-obat modern, antara lain adalah pengaruh sampingnya relatif rendah, dalam suatu ramuan dengan komponen berbeda memiliki efek saling sinergistik, pada satu tanaman memiliki lebih dari satu efek farmakologi.⁶⁴



Gambar 2.13. Cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.).⁶²

Cabe jawa memiliki nama Latin *Piper retrofractum* Vahl. termasuk dalam familia Piperaceae. Beberapa nama daerah yang diberikan untuk cabe jawa ini yaitu: di Sumatera disebut lada panjang, cabai jawa, cabai panjang. Di Jawa, namanya cabean, cabe alas, cabe areuy, cabe jawa, cabe sula. Di Madura dinamai cabhi jhamo, cabhi ongghu, cabhi solah, sedangkan di Sulawesi (Makasar) dikenal dengan nama cabai.⁶⁵

Klasifikasi cabe jawa adalah sebagai berikut:

Kingdom	:	Plantae
Subkingdom	:	Viridaplantae
Filum	:	Magnoliophyta
Subfilum	:	Spermatophyta
Infrafilum	:	Angiospermae
Kelas	:	Magnoliopsida
Subkelas	:	Magnoliidae
Superorder	:	Piperanae
Order	:	Piperales
Family	:	Piperaceae
Genus	:	Piper
Spesifik epitet	:	retrofractum
Spesies	:	<i>Piper retrofractum</i> Vahl. ⁶⁶

Cabe jawa merupakan tanaman asli Indonesia yang banyak terdapat di Jawa, Madura, dan Sumatera Selatan. Tumbuh di tempat-tempat yang tanahnya tidak lembap dan berpasir seperti di dekat pantai, daerah datar sampai 600 meter di atas permukaan laut (dpl). Tanaman ini dapat tumbuh dan menghasilkan buah dengan baik di semua jenis lahan kering atau semua jenis tanah di pulau Jawa.⁶⁵

Cabe jawa berupa tumbuhan menahun, batang dengan percabangan liar, tumbuh memanjat, melilit, atau melata dengan akar lekatnya, panjang dapat mencapai 10 meter. Percabangan dimulai dari pangkalnya yang keras dan menyerupai kayu. Daun tunggal, bertangkai berbentuk bulat telur sampai lonjong, pangkal membulat, ujung meruncing, tepi rata, pertulangan menyirip, permukaan atas licin, permukaan bawah berbintik-bintik, panjang 8,5 – 30 sentimeter (cm), lebar 3 – 13 cm dan berwarna hijau. Bunga berkelamin tunggal, tersusun dalam

bulir yang tumbuh tegak atau sedikit merunduk, bulir jantan lebih panjang dari betina. Buah majemuk berupa bulir, bentuk bulat panjang sampai silinderis, bagian ujung agak mengecil, permukaan tidak rata, bertonjolan teratur, panjang 2-7 cm, garis tengah 4 – 8 milimeter (mm), bertangkai panjang, masih muda berwarna hijau, keras dan pedas, kemudian warna berturut-turut menjadi kuning gading dan akhirnya menjadi merah, lunak dan manis. Biji berbentuk bulat pipih, keras, berwarna coklat kehitaman. Bagian tanaman yang digunakan adalah buahnya, tetapi kadang-kadang ada yang menggunakan daun dan akarnya.⁶⁵

Hampir semua bagian tanaman cabe jawa dapat digunakan untuk pengobatan, terutama buah, daun dan akar. Buah cabe jawa yang sudah tua dapat digunakan dalam pengobatan perut kembung, mulas, muntah-muntah, diaforetik, karminatif, merangsang nafsu makan, demam, influenza, migren, peluruh keringat, encok, infeksi pada hati, tekanan darah rendah, urat saraf lemah, sukar bersalin, dan lemah syahwat. Akar dapat digunakan dalam ramuan untuk sakit gigi, luka, dan kejang, sedangkan daunnya dapat digunakan untuk obat kumur. Di Semenanjung India, Afrika Utara, Afrika Timur, dan Asia Tenggara, cabe jawa juga digunakan untuk bumbu masak (kari).^{61,65}

Senyawa kimia yang terkandung dalam cabe jawa antara lain beberapa jenis alkaloid seperti piperin, piperidin, piperatin, piperlonguminine, β -sitosterol, sylvatine, guineensine, piperlongumine, filifiline, sitosterol, methyl piperate, minyak atsiri (terpenoid), n-oktanol, linalool, terpinil asetat, sitronelil asetat, alkaloid, saponin, polifenol, dan resin (kavisin).^{61,65} Sait *et al.*,⁶⁷ telah melaporkan komponen yang terkandung di dalam buah cabe jawa yang telah diisolasi adalah air (12,7%), piperin (0,75%), dan minyak atsiri (1,05%). Komponen kimia utama minyak atsiri yang diisolasi dari buah cabe jawa adalah n-oktanol (0,39%), linalool (16,1%), terpinil asetat (11,0%), sitronelil asetat (9,78%), dan sitral (24,3%). Komponen kimia minyak atsiri alam mempunyai sifat sebagai antibakteri dan antifungal.

Cabe jawa merupakan salah satu tanaman yang diketahui memiliki pengaruh stimulan terhadap sel-sel saraf sehingga mampu meningkatkan stamina tubuh. Pengaruh hormonal dari tanaman ini dikenal sebagai afrodisiaka. Berdasarkan penelitian secara ilmiah, cabe jawa digunakan sebagai afrodisiaka karena

mempunyai pengaruh androgenik, untuk anabolik, dan sebagai antivirus. Dari suatu tinjauan pustaka dikatakan bahwa secara umum kandungan kimia atau senyawa kimia yang berperan sebagai afrodisiaka adalah turunan steroid, saponin, alkaloid, tannin dan senyawa lain yang dapat melancarkan peredaran darah.⁶⁵

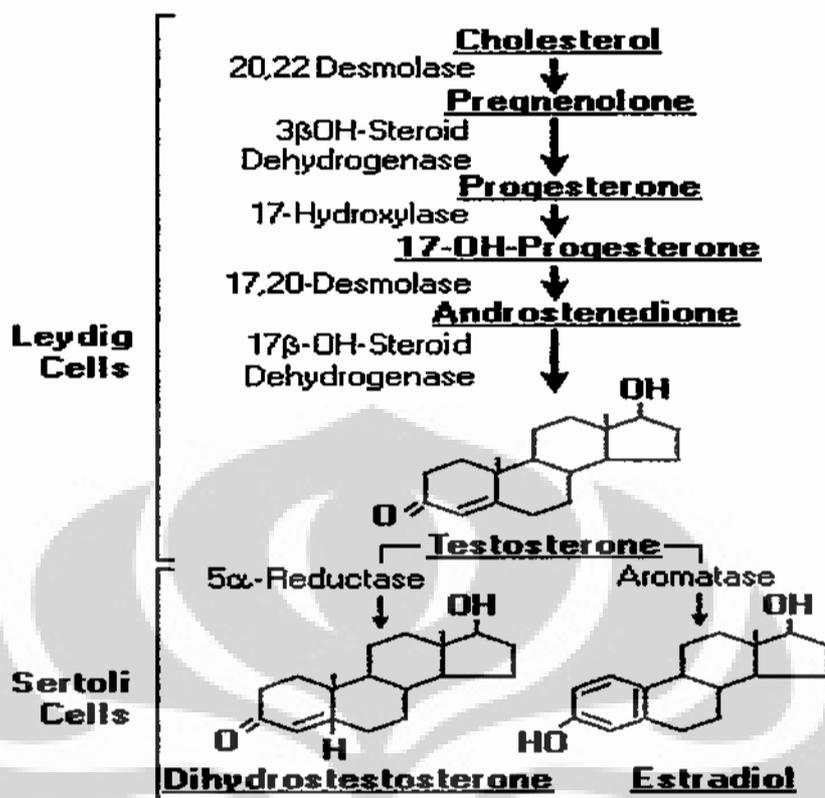
2.7.2. Kombinasi DMPA dan Cabe Jawa sebagai Kontrasepsi Hormonal Pria

Penelitian kontrasepsi hormonal pria yang mengkombinasikan regimen androgen dan progestin telah banyak dilakukan. Di antaranya kombinasi 100 mg TE per minggu melalui intramuskuler dengan levonorgestrel 500 mg per oral per hari, dan 4 testosteron pelet (800 mg, 6 mg per hari) dikombinasikan dengan 300 mg DMPA. Pemberian kombinasi androgen dan progestin adalah lebih efektif dalam menekan spermatogenesis dibandingkan dengan regimen kontrasepsi androgen secara tunggal.⁴ Namun demikian, regimen kontrasepsi hormonal yang dikombinasikan dengan tanaman obat belum pernah dilakukan. Salah satu tanaman obat yang diduga bersifat androgen adalah cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) karena menunjukkan adanya pengaruh androgenik dan anabolik.¹⁴

Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa buah cabe jawa dapat meningkatkan kadar testosteron darah.^{14,16} Testosteron (Gambar 2.14)⁶⁸ dan hormon steroid lain disintesis dari prekursor kolesterol. Sintesis testosteron diawali oleh terjadinya pembentukan pregnenolon dari kolesterol (Gambar 2.15).⁶⁹ Konversi kolesterol menjadi pregnenolon merupakan urutan dua kali reaksi hidrosilasi yang diikuti dengan reaksi pemutusan ikatan karbon pada rantai samping.⁷⁰

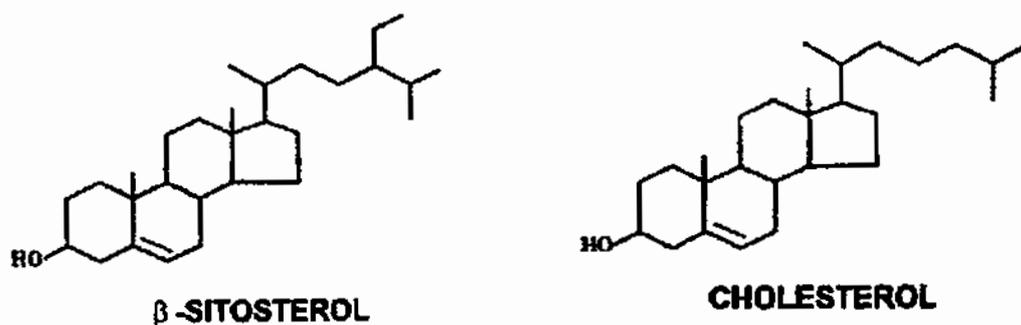


Gambar 2.14. Rumus bangun senyawa testosteron.⁶⁸



Gambar 2.15. Biosintesis testosteron.⁶⁹

Senyawa sterol (bentuk steroid dalam tumbuhan) yang berstruktur mirip kolesterol dapat diubah menjadi pregnenolon.⁷⁰ Telah diketahui bahwa salah satu senyawa kimia yang terkandung dalam cabe jawa adalah β -sitosterol (termasuk senyawa sterol).⁶¹ Penambahan β -sitosterol ke dalam sistem mitokondria testis babi dapat menghasilkan pregnenolon dengan laju relatif 98% terhadap pembentukan pregnenolon dari kolesterol pada sistem yang sama. Kesamaan struktur antara β -sitosterol dengan kolesterol (Gambar 2.16) memungkinkan dikonversinya sterol tertentu menjadi hormon steroid.^{70,71} Senyawa saponin yang terkandung dalam buah cabe jawa seperti yang dikemukakan oleh Nuraini⁶⁵ merupakan senyawa dengan struktur dasar sterol (bagian aglikon) yang berikatan dengan bagian glikosida (gugus gula). Sterol dalam bentuk glikosida yaitu saponin (β -sitosterol- β -D-glikosida) di dalam lambung yang bersifat asam mengalami pemutusan bagian gula, sehingga dapat memberikan pengaruh seperti sterol bebas.⁷⁰



Gambar 2.16. Struktur β -sitosterol dan kolesterol.⁷⁰

Seperti telah diketahui bahwa pemberian DMPA bekerja mengurangi pelepasan GnRH dari hipotalamus. Kombinasi DMPA dengan androgen eksogen dapat meningkatkan efektivitas penghambatan sekresi GnRH dari hipotalamus. Keduanya menyebabkan kadar gonadotropin menurun dan berakibat pada penurunan produksi testosteron oleh sel Leydig dan akhirnya menekan produksi spermatozoa.⁴²

Dengan diperolehnya buah cabe jawa sebagai stimulator pembentukan androgen endogen berarti memanfaatkan potensi sumber daya alam Indonesia untuk digunakan dalam pengobatan atau keluhan infertilitas pada pria serta sebagai bahan alternatif untuk kontrasepsi hormonal pada pria. Beberapa perusahaan jamu telah menggunakan buah cabe jawa sebagai campuran jamu khusus untuk pria, diantaranya jamu sehat pria dan jamu sehat lelaki (data dari label-label jamu beberapa perusahaan).¹⁴

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Hewan, Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI). Penelitian ini berlangsung selama 1 (satu) tahun.

3.2. Subjek dan Sampel Penelitian

Subjek penelitian adalah tikus (*Rattus norvegicus* L.) galur *Sprague-Dawley* jantan yang sehat dan fertil, berumur 40-60 hari dengan berat badan \pm 250 gram. Tikus tersebut diperoleh dari laboratorium Balai Pengawasan Obat dan Makanan Departemen Kesehatan RI (BPOM-Depkes RI) Jakarta. Selama penelitian berlangsung kesehatan tikus dijaga agar tidak sakit. Tikus diberi makan dan minum secara *ad libitum*. Kandangnya dijaga kebersihannya dan diatur 12 jam terang dan 12 jam gelap, sehingga tikus tersebut layak digunakan untuk penelitian. Di samping itu diperhatikan penanganan yang sesuai untuk hewan coba untuk memenuhi persyaratan kode etik yang berlaku (Lampiran 1: Komisi Etik Penelitian Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan). Di antaranya penanganan *gentle be gentle*, pemberian makanan yang cukup gizi dan sehat serta memperhatikan kebersihan kandangnya.

Sampel penelitian adalah vas deferens kanan dan kiri tikus untuk menghitung konsentrasi spermatozoa, darah tikus yang akan digunakan untuk pengukuran kadar hormon testosteron dan kimia darah.

3.3. Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan *equal size sample* dan terdiri atas dua kelompok perlakuan besar serta satu kelompok kontrol tanpa perlakuan. Kelompok perlakuan pertama adalah kelompok kastrasi yang dikombinasikan dengan ekstrak cabe jawa. Kelompok perlakuan kedua adalah pemberian dosis minimal DMPA (1,25 mg) yang dapat menekan spermatogenesis dikombinasikan dengan ekstrak cabe jawa. Setiap perlakuan

diberikan lima jenis dosis ekstrak cabe jawa sehingga total perlakuan adalah sebelas (Tabel 3.1). Rincian perlakuan adalah sebagai berikut: 1. Kastrasi CJ 0 (kastrasi + 0 mg ekstrak cabe jawa/plasebo), 2. Kastrasi CJ 1 (kastrasi + 0,94 mg ekstrak cabe jawa), 3. Kastrasi CJ 2 (kastrasi + 1,88 mg ekstrak cabe jawa), 4. Kastrasi CJ 3 (kastrasi + 2,82 mg ekstrak cabe jawa), 5. Kastrasi CJ 4 (kastrasi + 3,76 mg ekstrak cabe jawa), 6. DMPA CJ 0 (1,25 mg DMPA + 0 mg ekstrak cabe jawa/plasebo) 7. DMPA CJ 1 (1,25 mg DMPA + 0,94 mg ekstrak cabe jawa), 8. DMPA CJ 2 (1,25 mg DMPA + 1,88 mg ekstrak cabe jawa), 9. DMPA CJ 3 (1,25 mg DMPA + 2,82 mg ekstrak cabe jawa), 10. DMPA CJ 4 (1,25 mg DMPA + 3,76 mg ekstrak cabe jawa).

Tabel 3.1. Rancangan penelitian

No.	Tikus kontrol	Tikus kastrasi					Tikus disuntik DMPA (1,25 mg)				
		CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4	CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4
1											
2											
3											
4											
5											

(Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg)

3.4. Jumlah Sampel

Jumlah sampel yang dibutuhkan untuk penelitian ini adalah 55 ekor tikus dengan total ulangan 5 ekor tikus per kelompok. Jumlah ini didapatkan berdasarkan rumus sebagai berikut:⁷²

$$(t - 1) (n - 1) \geq 15, \text{ dengan: } t = \text{total perlakuan, } n = \text{total ulangan}$$

$$(11 - 1) (n - 1) \geq 15$$

$$10n - 10 \geq 15$$

$$10n \geq 25$$

$$n \geq 2,5 \text{ (digenapkan menjadi 5 ekor tikus)}$$

3.5. Penetapan Dosis Uji

Penetapan dosis penyuntikan DMPA diperoleh dari penelitian Yurnadi *et al.*,¹¹ yang telah diketahui bahwa dosis 1,25 mg efektif dalam menghambat

spermatogenesis pada tikus. Penghitungan dosis penyuntikan DMPA pada tikus adalah sebagai berikut:

$$\frac{250.000 \text{ mg} \times 250 \text{ mg DMPA}}{50.000.000 \text{ mg}} = 1,25 \text{ mg DMPA}$$

Hasil penghitungan ini diperoleh dari penelitian uji klinik dosis penyuntikan 250 mg DMPA pada pria relawan dengan rata-rata berat badan 50 kg (50.000.000 mg). Jadi, tikus yang memiliki berat badan rata-rata 250 gram disuntik dengan 1,25 mg DMPA.

Penetapan dosis cekok ekstrak cabe jawa didasarkan atas hasil penelitian preklinik yang dilakukan oleh Wahjoedi *cit.* Moeloek *et al.*,¹⁶ ternyata dosis 1,88 mg/100 gram berat badan tikus adalah dosis yang paling baik mempunyai efek androgenik maupun anabolik meningkatkan kadar hormon testosteron. Dari dosis 1,88 mg ekstrak cabe jawa kemudian dikembangkan lagi menjadi beberapa dosis antara lain 0,94 mg, 2,82 mg, dan 3,76 mg.

3.6. Pembuatan Ekstrak Cabe Jawa

3.6.1. Pembuatan Larutan Na-CMC 1%

Ditimbang 7 g Na-CMC dan dilarutkan dalam 140 mL akuades. Na-CMC dibiarkan mengambang di atas akuades sekitar 15 menit sambil sesekali diaduk. Setelah terbentuk masa homogen, ditambahkan air hingga diperoleh volume 700 mL sambil terus diaduk, sehingga diperoleh larutan 1% CMC sebanyak 700 mL.

3.6.2. Pembuatan Suspensi Obat

Bahan uji berupa ekstrak kering cabe jawa yang terdapat dalam kapsul. Setiap kapsul mengandung 100 mg ekstrak cabe jawa yang bercampur dengan 450 mg laktosa. Jadi, setiap 1 mg ekstrak cabe jawa terdapat di dalam 5,5 mg isi kapsul. Jika rata-rata berat badan tikus percobaan adalah 250 g, volume pencekakan rata-rata perhari adalah 2 mL. Maka cabe jawa yang diperlukan untuk dilarutkan dalam 150 mL 1% CMC adalah sebagai sebagai berikut:

$$\text{Dosis } 0,94 \text{ mg} \times 5,5 \text{ mg} = 5,17 \text{ mg isi kapsul}$$

Dosis 0,94 mg adalah untuk 100 g berat badan tikus, sedangkan untuk rata-rata 250 g berat badan, dosis yang diberikan ke tikus adalah $5,17 \text{ mg} \times 2,5 = 12,925 \text{ mg}$.

Berat total cabe jawa yang diperlukan untuk dilarutkan dalam larutan 1% CMC

$$150 \text{ mL adalah } \frac{150}{2} \times 12,925 \text{ mg} = 969,375 \text{ mg} = 0,96 \text{ g}$$

Berarti diperlukan 0,96 g ekstrak cabe jawa dalam larutan 1% CMC 150 mL untuk dosis 0,94 mg, sedangkan untuk dosis 1,88 mg dihitung dengan rumus yang sama maka diperlukan 1,93 g ekstrak cabe jawa dalam larutan 1% CMC 150 mL. Untuk dosis 2,82 mg diperlukan 2,90 g ekstrak cabe jawa dalam larutan 1% CMC 150 mL, dan untuk dosis 3,76 mg diperlukan 3,87 g ekstrak cabe jawa dalam larutan 1% CMC 150 mL.

3.7. Cara Perlakuan pada Hewan Percobaan

Tikus disuntik dengan DMPA sesuai dengan dosis yang telah ditetapkan, yaitu 1,25 mg. Penyuntikan dilakukan pada paha kanan atau kiri tikus. Penyuntikan dilakukan sebanyak dua kali, penyuntikan pertama dilakukan pada minggu ke-0 dan penyuntikan kedua dilakukan pada minggu ke-12, karena waktu efektif DMPA adalah 12 minggu. Tujuan dilakukan penyuntikan sebanyak dua kali adalah agar efektif dalam menekan sekresi hormon gonadotropin (FSH dan LH).

Pemberian ekstrak cabe jawa dimulai pada minggu ke-7 sesuai dengan dosis perlakuan seperti tercantum pada Tabel 3.1. Pencekohan ekstrak cabe jawa dilakukan sampai minggu ke-18 dan jumlah ekstrak cabe jawa yang dicekok disesuaikan dengan berat badan tikus seperti terlihat pada Tabel 3.2, kemudian tikus tetap dipelihara dan dirawat sampai minggu ke-18 untuk mengoptimalkan pengaruh androgenik dari cabe jawa pada tikus yang telah dikastrasi dan disuntik dengan DMPA.

Tabel 3.2. Volume pencekokan Na-CMC 1% perhari pada tikus

Berat badan (g)	Volume cekok/hari (mL)
120-139	0,86
140-159	1,00
160-179	1,13
180-199	1,26
200-219	1,40
220-239	1,53
240-259	1,67
260-279	1,80
280-299	1,93
300-319	2,07
320-339	2,20

3.8. Bahan dan Alat Penelitian

3.8.1. Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah depot medroksiprogesteron asetat atau Depo Geston® @ 150 mg/3mL dibeli dengan resep dokter dari sebuah apotik di Jakarta, ekstrak kering cabe jawa diperoleh dari perusahaan farmasi, larutan natrium *carboxy metil cellulosa* (Na-CMC) 1%, larutan natrium klorida (NaCl) fisiologis, larutan George, aether pro-analis (PA), alkohol 70%, aether, EDTA, kit testosteron total, dan kit kimia darah.

3.8.2. Alat Penelitian

Alat-alat yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah timbangan badan tikus, timbangan analitis Sartorius 2402, gelas ukur, gelas kimia, pipet, lumpang dan alu, sonde lambung, therumo syringe ukuran 26 Gauge volume 1 mL dan 5 mL, tabung endorf, tabung falcon, satu set alat bedah, alat tulis, botol minuman, *holder*, sarung tangan, gelas arloji, timbangan digital, botol Schott Duran (volume 1 liter, 500 mL, dan 100 mL), autoclave, mikroskop, counter, dan *improve* Neubauer.

3.9. Cara Kerja

- 3.9.1. Tikus percobaan diaklimatisasi di kandang hewan selama 15 hari, diberi makan dan minum standar.
- 3.9.2. Setelah diaklimatisasi, sebagian (25 ekor) tikus dikastrasi dengan cara membedah dan memotong bagian distal vas deferens (dekat kauda

epididimis testis) tikus dan kemudian tikus dipulihkan sampai sembuh, sedangkan tikus yang akan disuntik DMPA tetap diaklimatisasi.

- 3.9.3. Sebelum memulai penyuntikan DMPA, tikus dilabel sebagai penanda agar tidak salah dalam memberikan perlakuan DMPA dan ditimbang sekali seminggu.
- 3.9.4. Pencekokan ekstrak cabe jawa dilakukan setiap hari dimulai pada minggu ke-7 sesuai dengan dosis perlakuan CJ 1 = 0,94 mg, CJ 2 = 1,88 mg, CJ 3 = 2,82 mg dan CJ 4 = 3,76 mg. Pencekokan ekstrak cabe jawa dilakukan sampai minggu ke-18 perlakuan dan jumlah ekstrak cabe jawa yang dicekok disesuaikan dengan berat badan tikus.
- 3.9.5. Kemudian tikus tetap dipelihara dan dirawat sampai minggu ke-18.
- 3.9.6. Setelah minggu ke-18 yaitu 6 minggu pasca penyuntikan DMPA tahap ke-2, tikus dibedah untuk pengambilan data.
- 3.9.7. Untuk pengambilan darah, dilakukan dengan menggunakan spuit terumo syringe 5 ml ukuran 26 Gauge pada vena jugularis tikus dalam keadaan terbius. Darah tersebut dimasukkan ke dalam dua tabung yang berbeda yaitu tabung endorf (tanpa EDTA) dan tabung yang mengandung EDTA.
- 3.9.8. Darah yang diberi EDTA digunakan untuk pemeriksaan hematologi, sedangkan darah yang tidak diberi EDTA disentrifus untuk isolasi serum. Serum tersebut digunakan untuk pengukuran kadar hormon testosteron dan pemeriksaan kimia darah.
- 3.9.9. Untuk pengambilan spermatozoa, diambil vas deferens kanan dan kiri tikus. Kemudian semen tikus dikeluarkan dan ditampung di dalam kaca arloji yang berisi larutan NaCl fisiologis, kemudian dihitung konsentrasi, dan viabilitas spermatozoa.

3.10. Parameter Penelitian

Parameter yang diamati untuk penelitian ini adalah konsentrasi spermatozoa vas deferens, viabilitas spermatozoa vas deferens, kadar hormon testosteron darah, berat badan, hematologi (hemoglobin, hematokrit, eritrosit) dan kimia darah (SGOT, SGPT, kolesterol total, trigliserida HDL, dan LDL) tikus. Analisis kimia darah dilakukan di Laboratorium Toksikologi Pusat Riset Obat dan Makanan

(PROM), Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM), Jakarta. Kadar hormon testosteron tikus dianalisis di Makmal Terpadu Imunoendokrinologi FKUI, Jakarta.

3.11. Analisis Data

Data yang didapatkan dari setiap parameter pengamatan dicatat dan disusun ke dalam bentuk tabel. Dari data kuantitatif yang didapatkan dilakukan uji normalitas dan/atau homogenitas data. Uji normalitas yang digunakan adalah uji Kolmogorov-Smirnov karena jumlah sampel lebih dari 50 yaitu 55 ekor tikus. Untuk uji homogenitas data digunakan uji varians Levene. Data yang tidak berdistribusi normal dan/atau bervarians homogen ($p < 0,05$) dilakukan transformasi data. Jenis transformasi data yang digunakan sesuai dengan nilai *slope* dan *power* yang diperoleh.⁷³

Tabel 3.3. Panduan mencari bentuk transformasi terbaik dengan memperhitungkan faktor *slope* dan *power*.

Slope	Power	Bentuk transformasi
-1	2	<i>Square</i> (kuadrat)
0	1	Tidak perlu ditransformasi
0,5	0,5	<i>Square root</i> (akar)
1	0	Logaritma
1,5	-0,5	<i>1/ Square root</i>
2	-1	Reciprocal ($1/n$)

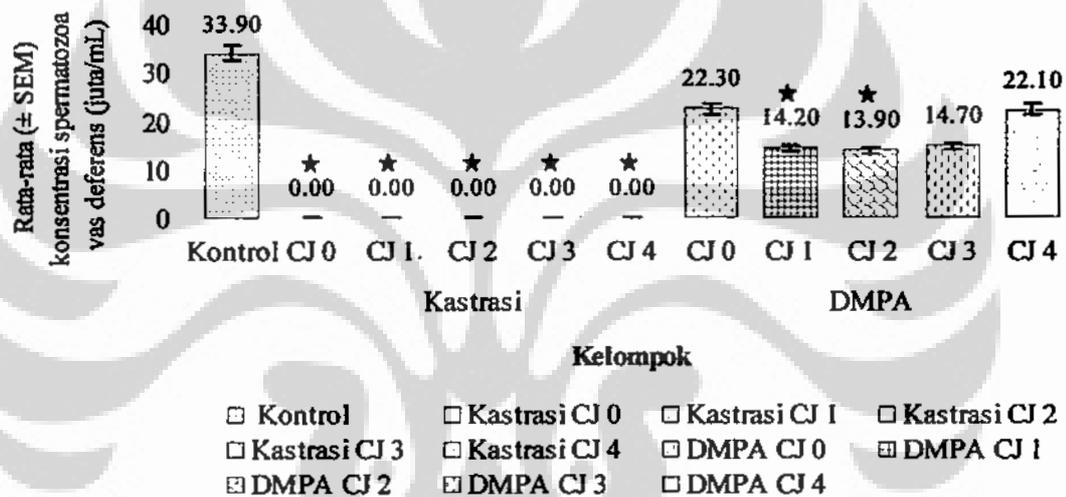
Data yang berdistribusi normal dan bervarians homogen dianalisis dengan menggunakan uji parametrik *one way* ANOVA. Apabila diperoleh nilai $p < 0,05$ maka dilakukan uji beda rata-rata Bonferroni. Namun demikian, untuk data yang tidak berdistribusi normal dan/atau tidak bervarians homogen setelah dilakukan transformasi data, maka data dianalisis dengan menggunakan uji non-parametrik Kruskal Wallis. Apabila diperoleh nilai $p < 0,05$, maka dilakukan uji beda rata-rata Mann Whitney.⁷³

BAB 4 HASIL PENELITIAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, diperoleh data hasil penelitian yang dapat ditampilkan sebagai berikut:

4.1. Konsentrasi Spermatozoa Vas Deferens

Gambar 4.1 di bawah ini menampilkan grafik penghitungan rata-rata konsentrasi spermatozoa vas deferens.



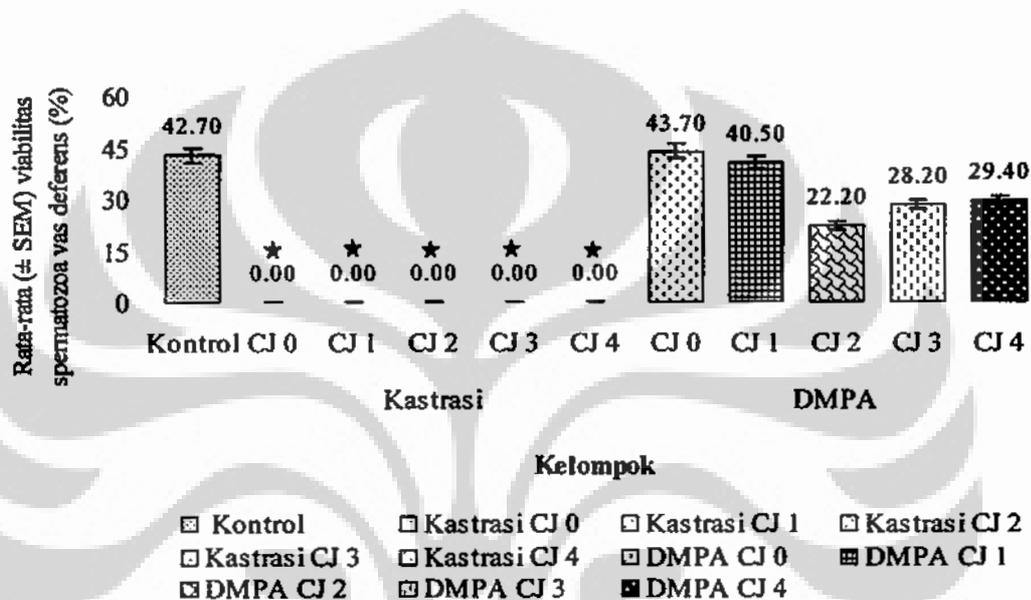
Gambar 4.1. Rata-rata konsentrasi spermatozoa vas deferens tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekokan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg. * $P < 0,05$ kontrol vs perlakuan kastrasi CJ 0, kastrasi CJ 1, kastrasi CJ 2, kastrasi CJ 3, dan kastrasi CJ 4. * $P < 0,05$ kontrol vs perlakuan DMPA CJ 1 dan DMPA CJ 2.

Hasil penghitungan uji normalitas (Lampiran 2) menunjukkan bahwa data konsentrasi spermatozoa vas deferens tidak berdistribusi normal ($p=0,000$). Setelah dilakukan transformasi data dengan $1/\sqrt{x}$, maka diperoleh data yang berdistribusi normal ($p=0,191$). Dari uji homogenitas diketahui bahwa data konsentrasi spermatozoa vas deferens bervariasi homogen ($p=0,072$). Pada uji *one way* ANOVA, diperoleh nilai $p=0,016$. Berdasarkan hasil uji Bonferroni didapatkan kelompok DMPA + cabe jawa 0,94 mg (CJ 1) dan DMPA + cabe jawa 1,88 mg (CJ 2) mempunyai konsentrasi spermatozoa vas deferens yang lebih

rendah secara signifikan dibanding kelompok kontrol. Nilai *significancy* yang diperoleh untuk kedua kelompok tersebut berturut-turut adalah 0,046 dan 0,034.

4.2. Viabilitas Spermatozoa Vas Deferens

Gambar 4.2 memperlihatkan grafik penghitungan rata-rata viabilitas spermatozoa vas deferens.

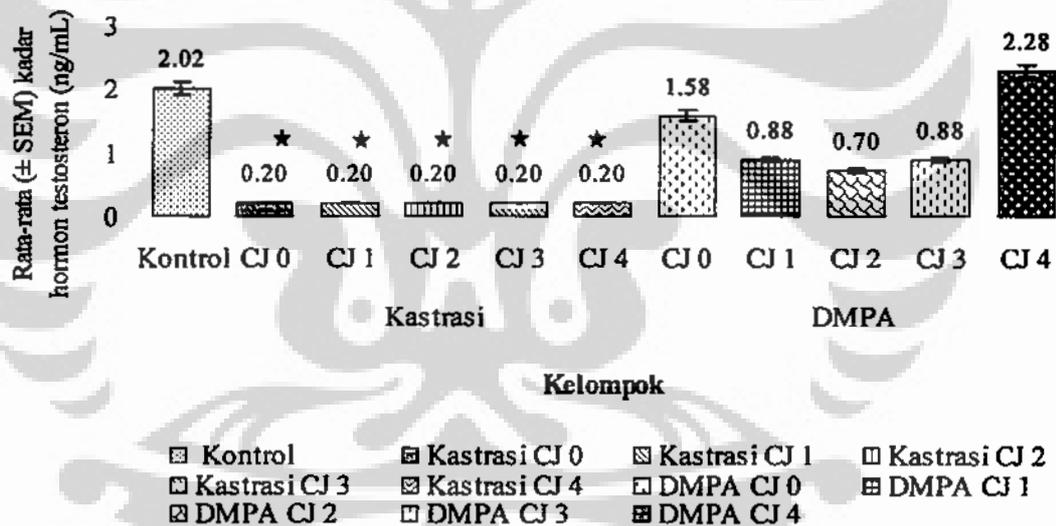


Gambar 4.2. Rata-rata viabilitas spermatozoa vas deferens tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencetakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg. * $P < 0,05$ kontrol vs perlakuan kastrasi CJ 0, kastrasi CJ 1, kastrasi CJ 2, kastrasi CJ 3, dan kastrasi CJ 4.

Berdasarkan uji normalitas (Lampiran 3) diketahui bahwa data viabilitas spermatozoa vas deferens tidak berdistribusi normal ($p=0,000$). Setelah dilakukan transformasi data dengan $\text{Log}(x)+1$ diketahui bahwa data viabilitas spermatozoa vas deferens tetap tidak berdistribusi normal ($p=0,045$). Untuk itu, dilakukan uji statistik non parametrik Kruskal-Wallis dan hasil yang didapatkan adalah $p=0,000$. Dari hasil uji Mann Whitney diketahui bahwa viabilitas spermatozoa kelompok kastrasi yang dicekok dengan berbagai dosis ekstrak cabe jawa lebih rendah secara signifikan dibanding kelompok kontrol dengan nilai *significancy* yaitu $p=0,005$. Viabilitas spermatozoa vas deferens tikus kelompok DMPA yang dicekok dengan berbagai dosis ekstrak cabe jawa tidak berbeda secara signifikan dibanding kontrol ($p > 0,05$).

4.3. Kadar Hormon Testosteron Darah

Dari Gambar 4.3 dibawah ini dapat diketahui penghitungan rata-rata kadar hormon testosteron darah tikus. Berdasarkan hasil uji normalitas (Lampiran 4), diketahui bahwa data kadar hormon testosteron darah tidak berdistribusi normal ($p=0,000$). Setelah dilakukan transformasi data dengan \sqrt{x} , hasil yang diperoleh tetap menunjukkan bahwa data kadar hormon testosteron darah tidak berdistribusi normal ($p=0,000$). Uji non parametrik Kruskal Wallis menunjukkan nilai $p=0,000$. Dari uji Mann Whitney diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan data kadar hormon testosteron darah tikus antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan DMPA ($p>0,05$). Hasil uji Mann Whitney menunjukkan bahwa data kadar hormon testosteron tikus kelompok kastrasi berbeda secara signifikan dibanding kelompok kontrol ($p=0,019$).



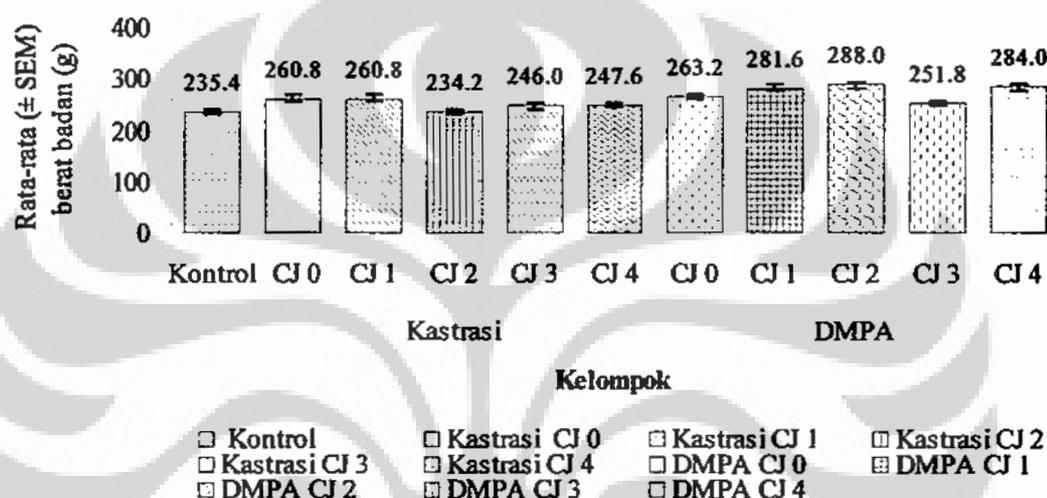
Gambar 4.3. Rata-rata kadar hormon testosteron tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencetakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg. * $P<0,05$ kontrol vs perlakuan kastrasi CJ 0, kastrasi CJ 1, kastrasi CJ 2, kastrasi CJ 3, dan kastrasi CJ 4. DMPA CJ 0: SD = 1,33; SEM = 0,27.

4.4. Berat Badan

4.4.1. Berat Badan Tikus pada Bulan Pertama Pemberian Kombinasi DMPA dan Ekstrak Cabe Jawa

Penghitungan rata-rata berat badan tikus pada bulan pertama pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa dapat dilihat pada Gambar 4.4.

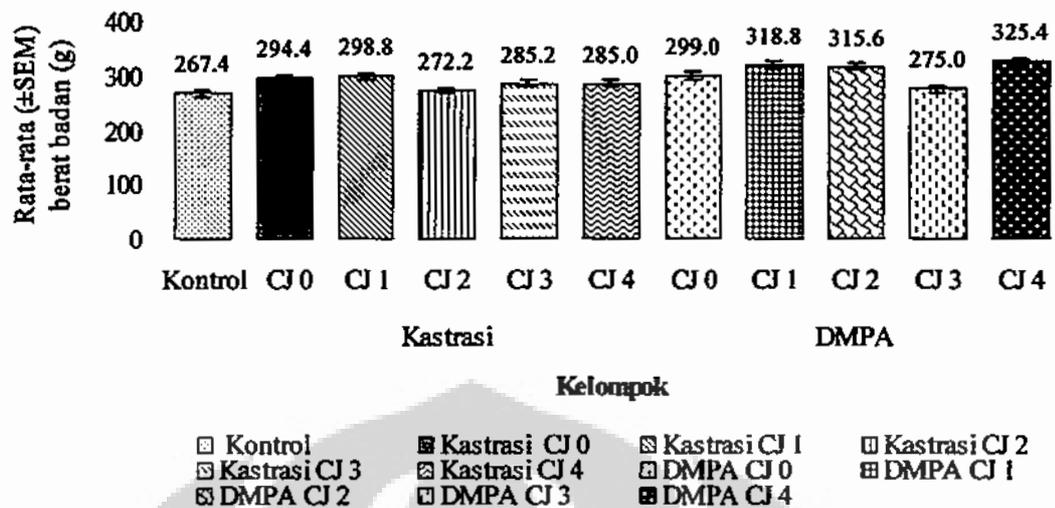
Berdasarkan uji normalitas dan homogenitas (Lampiran 5.1) diketahui bahwa data berat badan tikus pada bulan pertama pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa berdistribusi normal ($p=0,070$) dan bervarians homogen ($p=0,271$). Hasil uji *one way* ANOVA didapatkan nilai $p=0,018$. Selanjutnya, dari uji beda rata-rata Bonferroni diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan rata-rata berat badan tikus yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ($p>0,05$).



Gambar 4.4. Rata-rata berat badan tikus pada bulan pertama pemberian kombinasi DMPA dan pencetakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

4.4.2. Berat Badan Tikus pada Bulan Kedua Pemberian Kombinasi DMPA dan Ekstrak Cabe Jawa

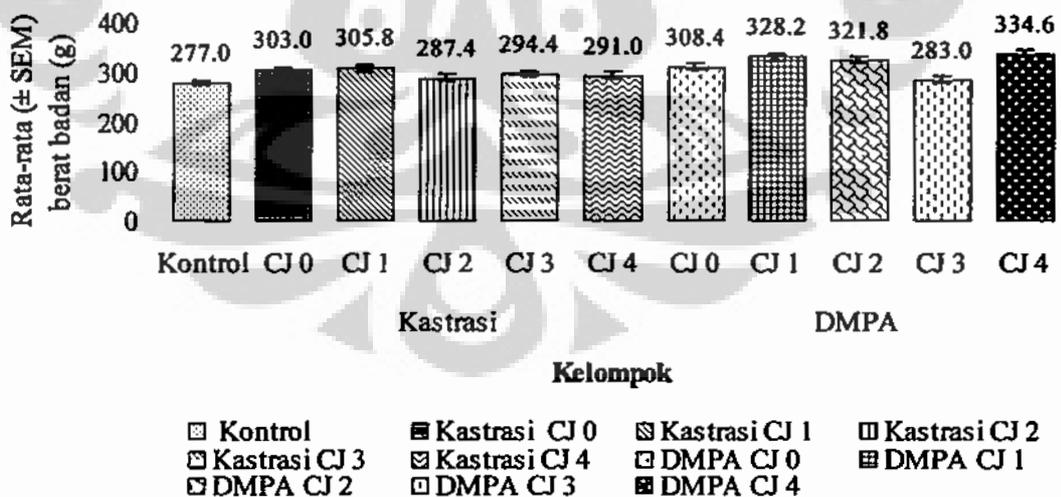
Gambar 4.5 memperlihatkan penghitungan rata-rata berat badan tikus pada bulan kedua pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa. Hasil uji normalitas dan homogenitas (Lampiran 5.2) menunjukkan bahwa data berat badan tikus pada bulan kedua pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa berdistribusi normal ($p=0,200$) dan bervarians homogen ($p=0,362$). Dari uji *one way* ANOVA didapatkan nilai $p=0,047$. Selanjutnya, berdasarkan uji beda rata-rata Bonferroni diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan rata-rata berat badan tikus yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ($p>0,05$).



Gambar 4.5. Rata-rata berat badan tikus pada bulan kedua pemberian kombinasi DMPA dan pencekokan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

4.4.3. Berat Badan Tikus pada Bulan Ketiga Pemberian Kombinasi DMPA dan Ekstrak Cabe Jawa

Hasil penghitungan rata-rata berat badan tikus pada bulan ketiga pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa dapat dilihat pada Gambar 4.6.



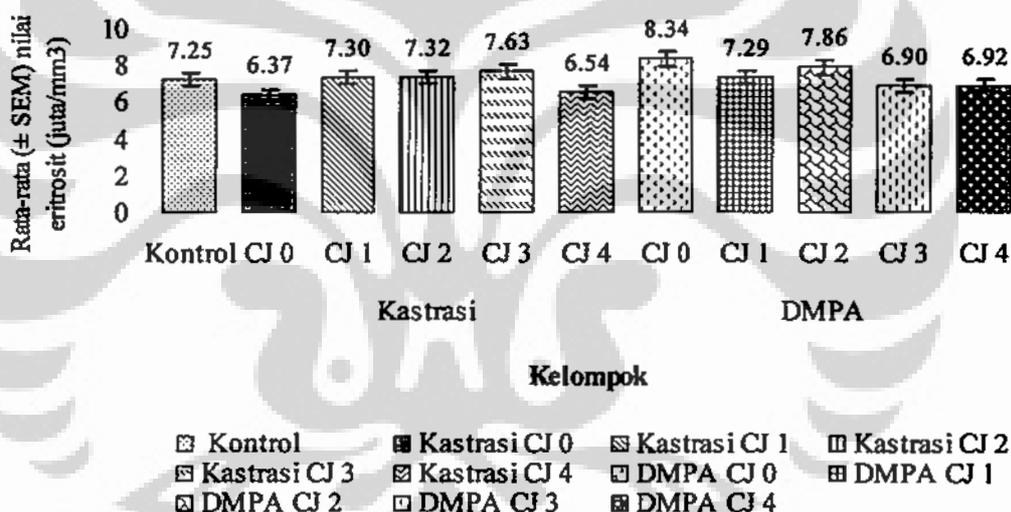
Gambar 4.6. Rata-rata berat badan tikus pada bulan ketiga pemberian kombinasi DMPA dan pencekokan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

Dari uji normalitas dan homogenitas (Lampiran 5.3) diketahui bahwa data berat badan tikus pada bulan ketiga pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa berdistribusi normal ($p=0,200$) dan bervarians homogen ($p=0,640$). Berdasarkan uji *one way* ANOVA diperoleh nilai $p=0,072$. Hal ini mengindikasikan bahwa tidak terdapat perbedaan rata-rata berat badan tikus yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

4.5. Analisis Hematologi

4.5.1. Nilai Eritrosit

Gambar 4.7 memperlihatkan grafik hasil penghitungan rata-rata nilai eritrosit tikus.

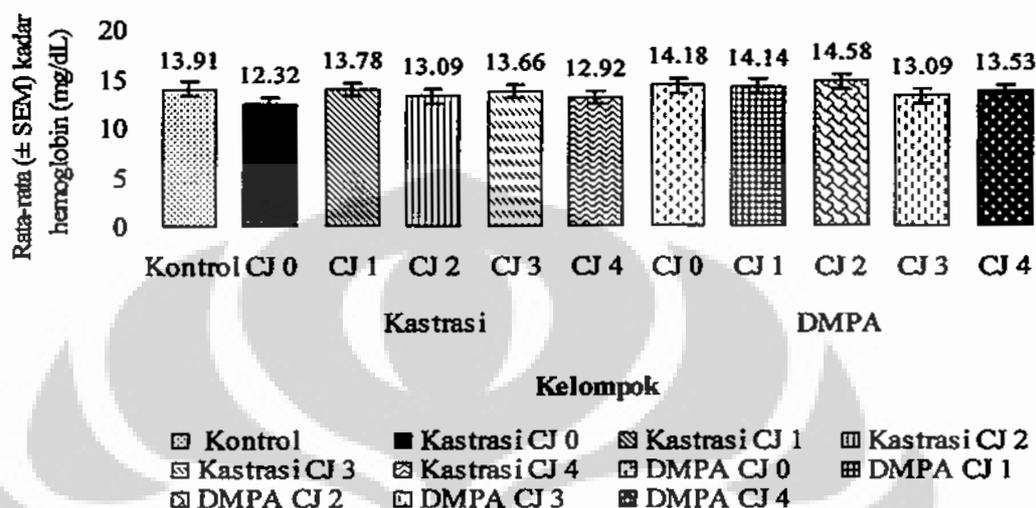


Gambar 4.7. Rata-rata nilai eritrosit tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekohan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

Dari hasil uji normalitas dan homogenitas (Lampiran 6) menunjukkan bahwa data nilai eritrosit berdistribusi normal ($p=0,200$) dan bervarians homogen ($p=0,051$). Berdasarkan uji *one way* ANOVA diperoleh nilai $p=0,000$. Selanjutnya, dari uji beda rata-rata Bonferroni menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan nilai eritrosit yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ($p>0,05$).

4.5.2. Kadar Hemoglobin

Hasil penghitungan rata-rata kadar hemoglobin tikus dapat dilihat pada Gambar 4.8.



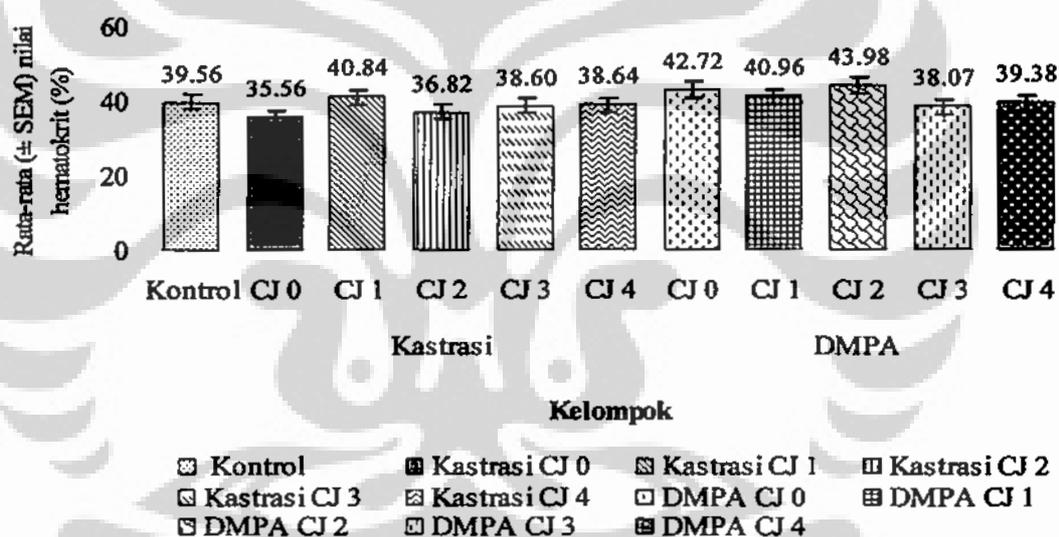
Gambar 4.8. Rata-rata kadar hemoglobin tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekokan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

Berdasarkan uji normalitas dan homogenitas (Lampiran 7) diketahui bahwa data kadar hemoglobin tikus berdistribusi normal ($p=0,200$) dan bervarians homogen ($p=0,515$). Setelah dilakukan uji *one way* ANOVA, didapatkan nilai $p=0,002$. Hasil uji Bonferroni menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar hemoglobin tikus yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ($p>0,05$). Dari uji Bonferroni diketahui bahwa tikus kelompok kastrasi CJ 0 memiliki kadar hemoglobin lebih rendah secara signifikan dibanding kelompok DMPA CJ 0 ($p=0,026$), DMPA CJ 1 ($p=0,033$), dan DMPA CJ 2 ($p=0,002$).

4.5.3. Nilai Hematokrit

Gambar 4.9 memperlihatkan hasil penghitungan rata-rata nilai hematokrit tikus. Hasil uji normalitas (Lampiran 8) menunjukkan bahwa data nilai hematokrit tidak berdistribusi normal ($p=0,000$). Setelah data transformasikan dengan $1/x$, maka diperoleh data nilai hematokrit yang berdistribusi normal ($p=0,256$). Dari

hasil uji homogenitas diketahui bahwa data nilai hematokrit bervariasi homogen ($p=0,304$). Kemudian, data dianalisis dengan uji *one way* ANOVA dan hasil yang didapatkan adalah $p=0,000$. Berdasarkan uji Bonferroni diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan nilai hematokrit yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Kelompok kastrasi CJ 0 memiliki nilai hematokrit lebih rendah secara signifikan dibanding kelompok kastrasi CJ 1 ($p=0,029$), DMPA CJ 0 ($p=0,001$), DMPA CJ 1 ($p=0,020$), dan DMPA CJ 2 ($p=0,000$). Nilai hematokrit kelompok kastrasi CJ 2 lebih rendah secara signifikan dibanding kelompok DMPA CJ 0 ($p=0,017$) dan DMPA CJ 2 ($p=0,002$). Kelompok DMPA CJ 2 memiliki nilai hematokrit yang lebih tinggi secara signifikan dibanding kelompok DMPA CJ 3 ($p=0,032$).



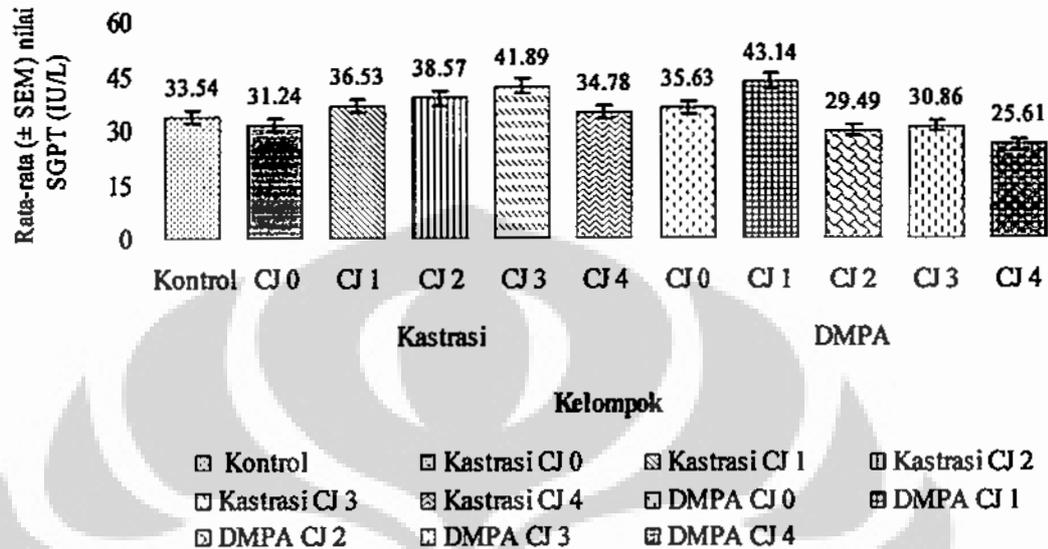
Gambar 4.9. Rata-rata nilai hematokrit tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

4.6. Analisis Biokimia Darah

4.6.1. Nilai Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT)

Hasil penghitungan rata-rata nilai SGPT ditampilkan pada Gambar 4.10 di bawah ini. Berdasarkan uji normalitas dan homogenitas diketahui bahwa data nilai SGPT berdistribusi normal ($p=0,070$) dan bervariasi homogen ($p=0,409$) (Lampiran 9). Dari uji *one way* ANOVA, diperoleh nilai *significancy* sebesar

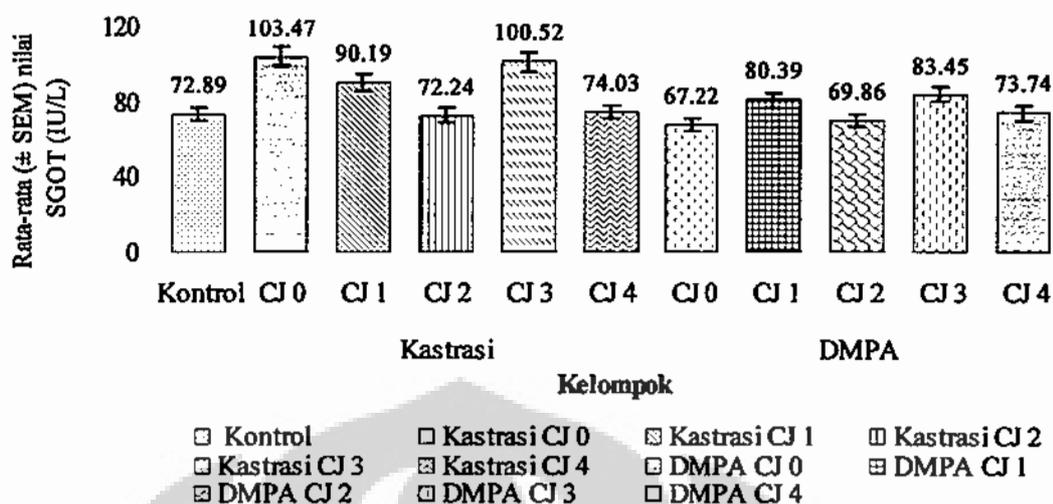
0,063. Hal ini berarti bahwa tidak terdapat perbedaan nilai SGPT yang signifikan antara semua kelompok.



Gambar 4.10. Rata-rata nilai SGPT tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencetakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

4.6.2. Nilai Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)

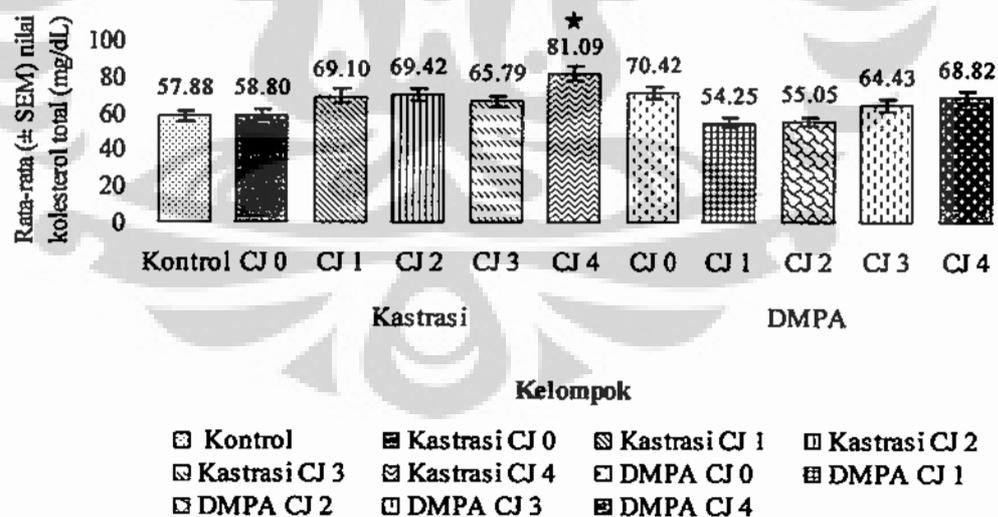
Hasil penghitungan rata-rata nilai SGOT ditampilkan pada Gambar 4.11. Dari hasil uji normalitas (Lampiran 10) diketahui bahwa data nilai SGOT tidak berdistribusi normal ($p=0,002$). Hasil transformasi data dengan $1/x$ menghasilkan data nilai SGOT yang berdistribusi normal ($p=0,200$). Berdasarkan uji homogenitas diketahui bahwa data nilai SGOT bervarians homogen ($p=0,373$). Setelah dilakukan uji *one way* ANOVA didapatkan nilai $p=0,000$. Hasil uji Bonferroni menunjukkan tidak terdapat perbedaan nilai SGOT yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Uji Bonferroni memperlihatkan kelompok kastrasi CJ 0 memiliki nilai SGOT lebih tinggi secara signifikan dibanding kelompok kastrasi CJ 2 ($p=0,025$), DMPA CJ 0 (0,006), dan DMPA CJ 2 (0,022). Nilai SGOT kelompok kastrasi CJ 3 lebih tinggi secara signifikan dibanding kelompok DMPA CJ 0 ($p=0,020$).



Gambar 4.11. Rata-rata nilai SGOT tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencetakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

4.6.3. Nilai Kolesterol Total

Hasil penghitungan rata-rata nilai kolesterol total tikus dapat dilihat pada Gambar 4.12.

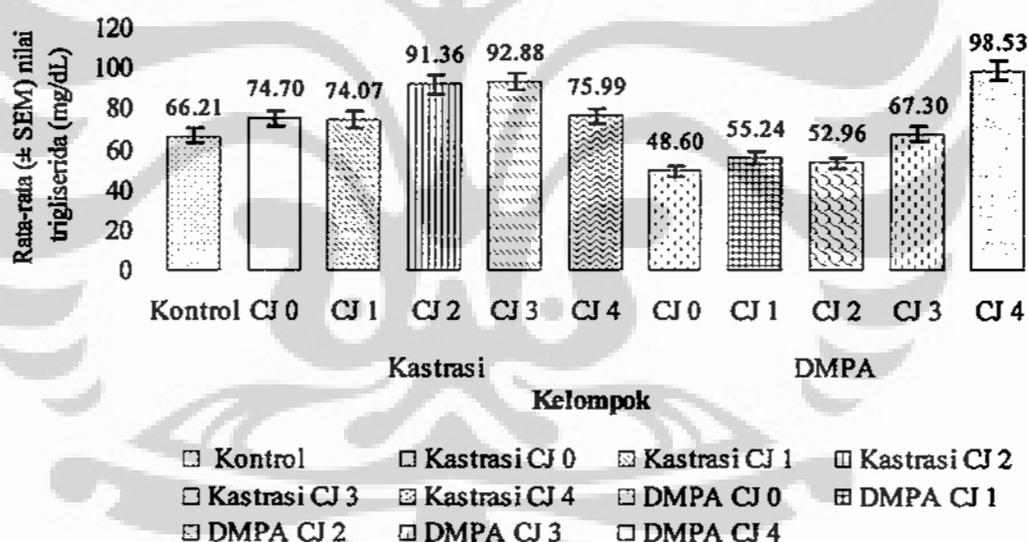


Gambar 4.12. Rata-rata nilai kolesterol total tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencetakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg. * $P < 0,05$ kontrol vs perlakuan kastrasi CJ 4.

Berdasarkan uji normalitas diketahui bahwa data nilai kolesterol total tidak berdistribusi normal ($p=0,005$) (Lampiran 11). Setelah dilakukan transformasi data dengan $1/x$, maka diperoleh data nilai kolesterol total yang berdistribusi normal ($p=0,200$). Dari uji homogenitas diketahui bahwa data nilai kolesterol total bervariasi homogen ($p=0,365$). Selanjutnya, dari hasil uji *one way* ANOVA didapatkan nilai $p=0,000$. Hasil uji Bonferroni menunjukkan bahwa kelompok kastrasi CJ 4 memiliki nilai kolesterol total lebih tinggi secara signifikan dibanding kelompok kontrol ($p=0,015$), kastrasi CJ 0 ($p=0,029$), DMPA CJ 1 ($p=0,001$), dan DMPA CJ 2 ($p=0,001$).

4.6.4. Nilai Trigliserida

Gambar 4.13 memperlihatkan penghitungan rata-rata nilai trigliserida tikus.



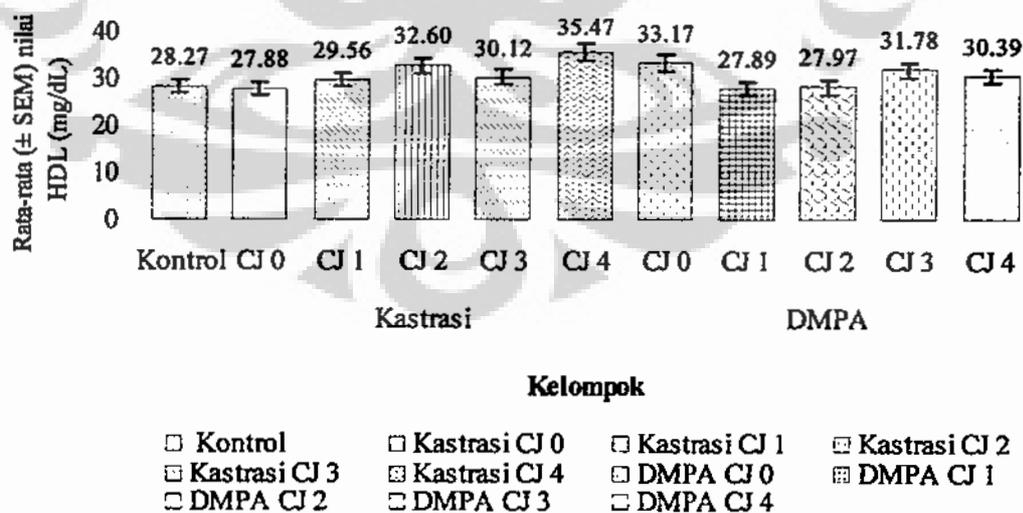
Gambar 4.13. Rata-rata nilai trigliserida tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekokan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

Dari hasil uji normalitas dan homogenitas (Lampiran 12) diketahui bahwa data nilai trigliserida berdistribusi normal ($p=0,200$), tetapi memiliki varians data yang tidak homogen ($p=0,036$). Setelah data nilai trigliserida ditransformasikan dengan \sqrt{x} , maka didapatkan data nilai trigliserida yang bervariasi homogen ($p=0,065$). Kemudian, data dianalisis dengan uji *one way* ANOVA dan hasil yang didapatkan adalah $p=0,000$. Berdasarkan hasil uji Bonferroni diketahui bahwa

tidak terdapat perbedaan nilai trigliserida yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Kelompok kastrasi CJ 2 memiliki nilai trigliserida yang lebih tinggi secara signifikan dibanding kelompok DMPA CJ 0 ($p=0,004$) dan DMPA CJ 2 ($p=0,029$). Selanjutnya, kelompok kastrasi CJ 3 memiliki nilai trigliserida yang lebih tinggi secara signifikan dibanding kelompok DMPA CJ 0 ($p=0,003$), DMPA CJ 1 ($p=0,037$), dan DMPA CJ 2 ($p=0,020$). Nilai trigliserida kelompok DMPA CJ 4 lebih tinggi secara signifikan dibanding kelompok DMPA CJ 0 ($p=0,000$), DMPA CJ 1 ($p=0,007$), dan DMPA CJ 2 ($p=0,004$).

4.6.5. Nilai *High Density Lipoprotein* (HDL)

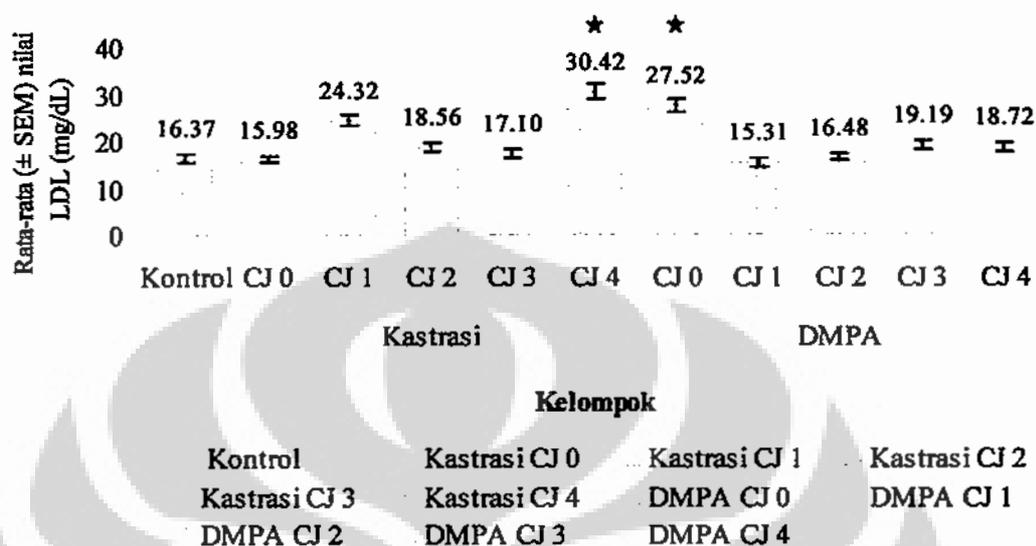
Gambar 4.14 memperlihatkan penghitungan rata-rata nilai HDL tikus dengan perbedaan nilai terendah dan tertinggi yang tidak terlalu besar. Dari uji normalitas didapatkan data nilai HDL tidak berdistribusi normal ($p=0,002$) (Lampiran 13). Setelah data ditransformasikan dengan $1/x$, maka diperoleh data nilai HDL yang berdistribusi normal ($p=0,179$). Hasil uji homogenitas menunjukkan bahwa data nilai HDL bervarians homogen ($p=0,881$). Pada uji *one way ANOVA* didapatkan nilai $p=0,936$. Hal ini berarti bahwa tidak terdapat perbedaan nilai HDL yang signifikan antara semua kelompok.



Gambar 4.14. Rata-rata nilai HDL tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekokan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

4.6.6. Nilai *Low Density Lipoprotein* (LDL)

Hasil penghitungan rata-rata nilai LDL dapat dilihat pada Gambar 4.15.



Gambar 4.15. Rata-rata nilai LDL tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekokan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg. * $P < 0,05$ kontrol vs perlakuan kastrasi CJ 4, perlakuan DMPA CJ 0.

Berdasarkan uji normalitas (Lampiran 14) diketahui bahwa data nilai LDL tidak berdistribusi normal ($p=0,004$). Hasil transformasi data dengan $1/\sqrt{x}$ menghasilkan data nilai LDL yang berdistribusi normal ($p=0,200$). Dari uji homogenitas diperoleh data nilai LDL yang tidak bervariasi homogen ($p=0,027$). Untuk itu, dilakukan uji Kruskal Wallis dan didapatkan nilai $p=0,022$. Dari hasil uji Mann Whitney diketahui bahwa nilai LDL tikus kelompok kastrasi CJ 4 lebih tinggi secara signifikan dibanding kelompok kontrol ($p=0,028$), sedangkan tikus kelompok DMPA CJ 0 memiliki nilai LDL lebih tinggi secara signifikan dibanding kelompok kontrol ($p=0,009$).

BAB 5 PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil dan analisis data dari penelitian yang telah dilakukan diketahui bahwa secara garis besar terjadi penurunan konsentrasi spermatozoa vas deferens pada semua kelompok DMPA yang dikombinasikan dengan berbagai dosis ekstrak cabe jawa dibanding kelompok kontrol tanpa perlakuan. Penurunan konsentrasi spermatozoa secara signifikan ditemukan pada kelompok DMPA CJ 1 ($14,20 \pm 1,63$ juta/mL) dan DMPA CJ 2 ($13,90 \pm 1,29$ juta/mL) dibanding kontrolnya ($33,90 \pm 1,49$ juta/mL) (Lampiran 2). Penyuntikan DMPA 1,25 mg yang dikombinasikan dengan pencekakan 0,94 mg dan 1,88 mg ekstrak cabe jawa dapat lebih menekan konsentrasi spermatozoa dibanding dosis ekstrak cabe jawa lainnya pada kelompok DMPA. Diduga bahwa rendahnya konsentrasi spermatozoa pada kelompok DMPA CJ 1 dan DMPA CJ 2 adalah akibat penekanan DMPA. Namun, secara umum dapat dikatakan bahwa dosis ekstrak cabe jawa yang diberikan pada semua kelompok DMPA belum bisa menekan spermatogenesis karena belum tercapainya kondisi oligozoospermia dan azoospermia. Hal ini karena, pada kelompok DMPA CJ 3 dan DMPA CJ 4 justru terjadi peningkatan konsentrasi spermatozoa walaupun masih lebih rendah dibanding kontrol tanpa perlakuan. More *cit.* Yurnadi *et al.*,⁷⁴ menyatakan bahwa senyawa β -sitosterol (yang juga terkandung dalam buah cabe jawa) bekerja sebagai tonik seksual pada sistem hormonal. Pada dosis yang rendah, diduga senyawa β -sitosterol dapat mengaktifkan poros hipotalamus-hipofisis-testis melalui mekanisme umpan balik positif. Jadi, kondisi tersebut akan menstabilkan proses spermatogenesis. Akibatnya, terjadi peningkatan konsentrasi spermatozoa.

Pada penelitian Gu *et al.*,⁵⁸ melaporkan bahwa semua relawan menjadi azoospermia pada kelompok pemberian TU (1.000 mg) + DMPA (150 mg) pada minggu ke-16 perlakuan. Pada kelompok pemberian TU (1.000 mg) + DMPA (300 mg) tercapai kondisi azoospermia pada semua relawan setelah minggu ke-20 perlakuan. Untuk kelompok pemberian TU (1.000 mg) secara tunggal, kondisi azoospermia hanya terjadi pada sebagian relawan. Selanjutnya, Gu *et al.*,⁵⁸ menjelaskan bahwa regimen kontrasepsi pria secara tunggal gagal untuk

mempertahankan hambatan terhadap serum FSH dan LH. Regimen TU + DMPA dapat secara efektif dan konsisten menekan konsentrasi spermatozoa hingga mencapai kondisi infertil. Namun demikian, tahap pemulihan spermatogenesis lebih lambat terjadi pada kelompok kombinasi androgen dan progestin dalam hal ini TU + DMPA.

Setelah pemberian DMPA dan berbagai dosis ekstrak cabe jawa, terjadi penurunan viabilitas spermatozoa vas deferens (Gambar 4.2) meskipun tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol. Penurunan viabilitas spermatozoa paling tinggi ditemukan pada kelompok DMPA CJ 2 ($22,30 \pm 5,53$ %). Terjadinya penurunan viabilitas spermatozoa ini diduga karena penekanan gonadotropin oleh DMPA pada tikus percobaan sehingga menurunkan kadar hormon testosteron intratestikuler.

Dosis DMPA 1,25 mg + 1,88 mg ekstrak cabe jawa belum bisa dikatakan sebagai dosis optimal dalam menekan spermatogenesis meskipun pada kelompok tersebut viabilitas spermatozoa adalah paling rendah. Hal ini dikarenakan dosis tersebut tidak menyebabkan kondisi azoospermia atau oligozoospermia pada tikus percobaan. Diduga penyebab yang mungkin terjadi disebabkan oleh dosis pencekokan ekstrak cabe jawa yang diberikan masih belum bisa menekan secara maksimal aktivitas hipotalamus dalam menghasilkan GnRH. Akibatnya, hipofisis tetap menghasilkan FSH dan LH meskipun dalam jumlah yang lebih sedikit dibanding tanpa pemberian ekstrak cabe jawa.

Penyebab lebih tingginya viabilitas spermatozoa pada kelompok DMPA CJ 4 ($29,40 \pm 2,85$ juta/mL; Lampiran 3) dibanding tiga kelompok DMPA yang lainnya belum diketahui dengan jelas. Akan tetapi, berdasarkan data kadar hormon testosteron darah dapat dikatakan bahwa peningkatan konsentrasi dan viabilitas spermatozoa pada kelompok DMPA CJ 4 disebabkan oleh meningkatnya kadar hormon testosteron pada kelompok tersebut. Seperti telah dijelaskan sebelumnya bahwa senyawa β -sitosterol pada dosis rendah dapat mengakibatkan umpan balik positif pada poros hipotalamus-hipofisis-testis. Hal tersebut akan meningkatkan populasi sel Leydig dan berimplikasi terhadap meningkatnya kadar hormon testosteron serta menstabilkan proses spermatogenesis.⁷⁴

Tidak adanya data pada praperlakuan menjadi salah satu kendala peneliti untuk mengetahui alasan peningkatan konsentrasi dan viabilitas spermatozoa serta kadar hormon testosteron darah pada kelompok DMPA CJ 4. Data pada praperlakuan dapat dijadikan sebagai pembanding dengan data pada minggu ke-18 perlakuan. Namun demikian, berdasarkan hasil analisis statistik uji Bonferroni diketahui bahwa konsentrasi spermatozoa tikus kelompok DMPA CJ 4 tidak berbeda secara signifikan dengan DMPA CJ 1 ($p > 0,05$). Jadi, dapat dikatakan bahwa dosis pencekokan ekstrak cabe jawa 3,76 mg bisa menekan spermatogenesis meskipun belum optimal. Namun demikian, cara kerja sinergisitas dari bahan-bahan yang terkandung di dalam buah cabe jawa terhadap sistem organ reproduksi masih belum diketahui dengan jelas.

Pemberian progestin eksogen bekerja dalam menghambat sekresi gonadotropin sehingga sekresi testosteron endogen menurun.⁴² Rendahnya kadar testosteron endogen ini dipicu oleh mekanisme *feed back negative* terhadap poros hipotalamus-hipofisis-testis (Gambar 2.8). Menurut Yurnadi *et al.*,¹¹ penurunan konsentrasi dan viabilitas spermatozoa vas deferens diduga dipicu oleh pengaruh DMPA yang dapat menekan gonadotropin seperti FSH dan LH, sehingga berimplikasi terhadap penekanan spermatogenesis. Hal tersebut bermanifestasi dalam bentuk penurunan konsentrasi dan viabilitas spermatozoa vas deferens. Seperti yang terjadi pada konsentrasi spermatozoa, viabilitas spermatozoa juga meningkat pada kelompok DMPA CJ 4 ($29,40 \pm 2,85$ %; Lampiran 3). Telah dijelaskan sebelumnya bahwa peningkatan viabilitas spermatozoa ini mungkin disebabkan oleh senyawa β -sitosterol (yang terkandung dalam buah cabe jawa) pada dosis rendah dapat mengaktifkan poros hipotalamus-hipofisis-testis. Hal tersebut mengakibatkan stabilnya proses spermatogenesis dan meningkatkan viabilitas spermatozoa.⁷⁴

Secara normal, keberadaan FSH dan LH sangat penting untuk peningkatan spermatogenesis. Penurunan FSH sebagai akibat pemberian DMPA akan mempengaruhi sel Sertoli yang berfungsi sebagai sumber nutrisi bagi sel germinal. Lue *et al.*,⁷⁵ mengemukakan bahwa penurunan FSH akan menyebabkan berkurangnya jumlah sel Sertoli secara nyata dan kejadian ini erat hubungannya dengan penurunan jumlah sel germinal.

Hasil analisis kadar hormon testosteron pada minggu ke-18 perlakuan (Gambar 4.3) memperlihatkan kadar hormon testosteron DMPA CJ 4 ($2,28 \pm 0,35$ ng/mL) lebih tinggi dibanding kontrolnya ($2,02 \pm 0,34$ ng/mL) (Lampiran 4). Namun demikian, hasil analisis statistik menunjukkan peningkatan ini tidak berbeda secara signifikan. Gu *et al.*,⁵⁸ melaporkan bahwa rata-rata kadar serum testosteron pria relawan meningkat secara signifikan di atas *baseline* setelah empat minggu penyuntikan TU (1.000 mg) secara tunggal. Kadar serum testosteron pada penyuntikan TU secara tunggal tersebut masih lebih tinggi secara signifikan dibanding setelah 12 minggu pemberian TU (1.000 mg) + DMPA (150 mg, 300 mg). Kadar serum testosteron pasca penyuntikan TU secara tunggal lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kelompok pemberian TU + DMPA pada empat minggu perlakuan. Telah dilaporkan bahwa DMPA dapat menghambat biosintesis androgen dan bekerja pada testis yang diindikasikan oleh rendahnya kadar serum testosteron.

Kadar hormon testosteron darah kelompok DMPA CJ 1, DMPA CJ 2, dan DMPA CJ 3 lebih rendah dibanding DMPA CJ 4. Menurut Yurnadi *et al.*,¹¹ rendahnya kadar hormon testosteron darah tersebut disebabkan oleh DMPA menekan sekresi LH dan FSH sehingga mengakibatkan defisiensi testosteron intra-tubulus seminiferus. Dapat pula dikatakan bahwa dosis cekok cabe jawa pada kelompok DMPA CJ 1, DMPA CJ 2, dan DMPA CJ 3 masih sangat rendah untuk dapat meningkatkan kadar hormon testosteron tikus percobaan. Tingginya kadar hormon testosteron darah tikus kelompok DMPA CJ 0 ($7,9 \pm 0,27$ ng/mL) belum diketahui dengan jelas penyebabnya. Perbedaan respon tikus terhadap pemberian DMPA diduga penyebab dari kegagalan hambatan DMPA pada hipotalamus sehingga androgen intratestikuler tetap diproduksi dalam jumlah normal pada tikus kelompok DMPA CJ 0.

Pada kelompok DMPA CJ 4, kadar hormon testosteron darah justru lebih tinggi dibanding kelompok DMPA CJ 0, DMPA CJ 1, DMPA CJ 2, dan DMPA CJ 3. Kemungkinan yang terjadi adalah akibat mekanisme umpan balik positif pada poros-hipotalamus-hipofisis testis oleh senyawa yang terkandung di dalam ekstrak cabe jawa. Diduga senyawa β -sitosterol (yang terdapat di dalam buah cabe jawa) pada dosis yang rendah akan menimbulkan umpan balik positif. Hal ini

dapat meningkatkan populasi sel Leydig dan berimplikasi pada meningkatnya kadar hormon testosteron.⁷⁴

Aktivitas biologis hormon androgen (testosteron) terjadi melalui interaksi dengan reseptor spesifiknya di dalam sel target. Perbedaan aksi dan reaksi antara androgen dan reseptor androgen yang fungsional pada tiap individu (dalam hal ini tikus) mungkin bisa menjadi salah satu alasan terjadinya perbedaan respon tikus terhadap dosis cekok ekstrak cabe jawa.⁷⁶

Dengan meningkatnya kadar hormon testosteron tikus pada kelompok DMPA CJ 4, maka dapat dikatakan bahwa cabe jawa dapat meningkatkan kadar hormon testosteron tikus percobaan. Senyawa β -sitosterol yang terkandung di dalam buah cabe jawa adalah bentuk steroid dalam tumbuhan. Senyawa ini berstruktur mirip kolesterol yang dapat diubah menjadi pregnenolon. Kemiripan struktur tersebut memungkinkan dikonversinya β -sitosterol menjadi hormon steroid.^{70,71} Nuraini⁶⁵ mengemukakan bahwa senyawa saponin (salah satu senyawa kimia yang terkandung di dalam buah cabe jawa) merupakan senyawa dengan struktur dasar sterol pada bagian aglikon yang berikatan dengan bagian glikosida (gugus gula). Dari sejumlah teori dan penelitian yang mendukung, buah cabe jawa dapat dijadikan sebagai cikal bakal metode kontrasepsi hormonal pria yang menggunakan sumber daya alam Indonesia. Namun demikian, dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui dosis ekstrak cabe jawa yang optimal dalam menekan spermatogenesis dan mencapai keadaan azoospermia.

Pada tikus kelompok kastrasi, setelah minggu ke-18 perlakuan tidak ditemukan sama sekali spermatozoa di vas deferens. Tikus yang telah dikastrasi tidak memiliki organ untuk memproduksi sel gamet sehingga akan menyebabkan tikus tersebut menjadi infertil. Setelah dikastrasi, proses spermatogenesis pada tikus percobaan tidak terjadi lagi karena organ utama tempat berlangsungnya spermatogenesis yaitu testis telah diangkat. Dosis pencekokan ekstrak cabe jawa pada penelitian ini tidak dapat meningkatkan kadar hormon testosteron darah tikus percobaan yang telah dikastrasi. Pada Gambar 4.3 terlihat bahwa kadar hormon testosteron total tikus pada kelompok kastrasi ($0,20 \pm 0,00$ ng/mL) masih lebih rendah secara signifikan dibanding kontrolnya ($2,02 \pm 0,34$ ng/mL) (Lampiran 4). Diketahui bahwa lebih dari 95% testosteron disintesis dan disekresikan oleh sel

Leydig yang terdapat di interstisial testis, sedangkan sisanya berasal dari kelenjar adrenal, sehingga masih ditemukannya hormon testosteron pada tikus kelompok kastrasi diduga berasal dari androgen yang disintesis di adrenal.⁷⁷

Bila mengacu pada hipotesis pertama, maka hasil penelitian ini diterima karena terjadi penurunan konsentrasi spermatozoa setelah pemberian kombinasi dosis minimal DMPA dan ekstrak cabe jawa. Demikian juga bila melihat dari hipotesis kedua, maka penelitian ini diterima karena terjadi peningkatan kadar hormon testosteron tikus kelompok DMPA yang dikombinasikan dengan ekstrak cabe jawa dosis 3,76 mg.

Hasil penimbangan berat badan tikus setelah pemberian kombinasi dosis minimal DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan berat badan tikus yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Hal ini memperlihatkan bahwa pemberian kombinasi dosis minimal DMPA dan ekstrak cabe jawa tidak mempengaruhi berat badan tikus.

Analisis data nilai eritrosit, hemoglobin dan hematokrit tikus memperlihatkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa penyuntikan DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa tidak mempengaruhi hematologi tikus.

Bila melihat dari hipotesis ketiga dan keempat, maka hasil penelitian ini diterima karena pemberian kombinasi dosis minimal DMPA dan ekstrak cabe jawa tidak mempengaruhi berat badan dan hematologi tikus.

Berdasarkan analisis kimia darah nilai SGPT, SGOT, trigliserida, dan HDL pada minggu ke-18 perlakuan menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

Nilai kolesterol total tikus kelompok kastrasi CJ 4 ($81,09 \pm 2,56$ mg/dL) (Lampiran 11) lebih tinggi secara signifikan dibanding kontrolnya ($57,88 \pm 0,94$ mg/dL). Tingginya kadar kolesterol total diduga karena kolesterol tersebut tidak digunakan dalam proses sintesis testosteron. Telah diketahui bahwa sekitar 95% testosteron disintesis di sel Leydig,⁷⁷ sedangkan tikus kastrasi sudah tidak memiliki sel tersebut untuk mensintesis hormon testosteron. Akibatnya, kolesterol

yang ada di dalam tubuh tidak dapat diubah menjadi testosteron. Tingginya nilai kolesterol total tikus tersebut mungkin juga berasal dari senyawa β -sitosterol yang terdapat di dalam ekstrak cabe jawa.^{61,65}

Fitosterol adalah senyawa pada tumbuhan yang mirip dengan kolesterol pada mamalia. Keduanya memiliki kesamaan struktur, tetapi berbeda pada sisi rantai dimana terdapat modifikasi pada rantai samping. Fitosterol ditransportasikan ke dalam plasma dan berikatan dengan lipoprotein seperti kolesterol, kemudian mengalami esterifikasi dengan asam lemak oleh *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Hati mensekresikan fitosterol ke dalam empedu secara efisien, tetapi pada jaringan-jaringan lain fitosterol terakumulasi, terutama di kelenjar adrenal, ovarium dan testis. Lebih lanjut, jaringan-jaringan ini akan mengkonversikan fitosterol menjadi hormon steroid. Biosintesis kolesterol dari asetil-CoA merupakan jalur bertahap yang melibatkan 19 reaksi enzimatik. Konversi lanosterol (sterol pertama yang terbentuk) menjadi kolesterol memerlukan beberapa tahapan. Saturasi ikatan ganda pada C-24 dikatalisis oleh enzim sterol Δ^{24} -reduktase.⁷¹

Hasil analisis nilai LDL tikus menunjukkan bahwa nilai LDL tikus kelompok kastrasi CJ 4 ($30,42 \pm 2,15$ mg/dL) dan DMPA CJ 0 ($27,52 \pm 1,40$ mg/dL) lebih tinggi secara signifikan dibanding kontrolnya ($16,37 \pm 0,26$ mg/dL) (Lampiran 14). Smith dan Mangkoewidjojo,⁷⁸ melaporkan bahwa batas normal nilai LDL tikus adalah 47-82 mg/dL. Data nilai LDL tikus pada penelitian ini pada umumnya lebih rendah dari batas nilai LDL yang dilaporkan oleh Smith dan Mangkoewidjojo.⁷⁸ Selanjutnya, apabila data nilai LDL tersebut dibandingkan dengan data kadar hormon testosteron total tikus percobaan, maka dapat diduga bahwa rendahnya kadar hormon testosteron total tikus disebabkan oleh rendahnya nilai LDL. Menurut Strauss dan Penning⁷⁷ serta Miller⁷⁹, testosteron disintesis dari kolesterol yang sebagian besar diambil dari protein plasma yaitu LDL, tetapi juga dapat disintesis secara *de novo* dari asetat di dalam sel Leydig.

Bila mengacu pada hipotesis kelima, maka penelitian ini ditolak karena pemberian kombinasi dosis minimal DMPA dan ekstrak cabe jawa mempengaruhi kadar kolesterol total dan nilai LDL tikus.

Gu *et al.*,⁵⁸ melaporkan bahwa nilai kolesterol total, LDL, dan trigliserida pada semua kelompok perlakuan lebih tinggi dibanding batas normal. Namun demikian, nilai tersebut kembali normal selama periode pemulihan. Matthiesson dan McLachlan⁴³ menambahkan, uji klinik kontrasepsi hormonal sejauh ini memiliki durasi jangka pendek sehingga aman untuk digunakan.

Dari penelitian toksisitas akut pada mencit menunjukkan bahwa infus buah cabe jawa termasuk golongan *relatively harmless*.⁸⁰ Selanjutnya, Isnawati *et al.*,¹⁵ juga melaporkan bahwa simplisia cabe jawa menghasilkan efek mutagenik negatif sehingga tidak menimbulkan mutasi gen.



BAB 6

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan penelitian “pengaruh kombinasi dosis minimal DMPA dan ekstrak cabe jawa terhadap penurunan konsentrasi spermatozoa serta peningkatan kadar hormon testosteron tikus”, maka dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

- 6.1.1. Terjadi penurunan konsentrasi spermatozoa tikus kelompok DMPA yang dikombinasikan dengan dosis ekstrak cabe jawa 0,94 mg dan 1,88 mg.
- 6.1.2. Dosis minimal DMPA yang dikombinasikan dengan dosis ekstrak cabe jawa 3,76 mg dapat mempertahankan kadar hormon testosteron darah tikus. Namun demikian, dosis ekstrak cabe jawa yang diberikan belum dapat meningkatkan kadar hormon testosteron darah tikus kelompok kastrasi dan kelompok DMPA yang dikombinasikan dengan ekstrak cabe jawa dosis 0 mg, 0,94 mg, dan 1,88 mg.
- 6.1.3. Pemberian dosis minimal DMPA dan pencekokan berbagai dosis ekstrak cabe jawa tidak mempengaruhi berat badan tikus.
- 6.1.4. Kombinasi dosis minimal DMPA dan ekstrak cabe jawa tidak mempengaruhi hematologi tikus.
- 6.1.5. Terdapat pengaruh pemberian kombinasi dosis minimal DMPA dan ekstrak cabe jawa terhadap biokimia darah tikus.

6.2. Saran

- 6.2.1. Perlu dilakukan penelitian menggunakan dosis ekstrak cabe jawa lebih tinggi dan waktu perlakuan lebih lama supaya dapat lebih menekan spermatogenesis.
- 6.2.2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan yang mengukur diameter tubulus seminiferus, berat testis, dan sel-sel spermatogenik setelah pemberian DMPA dan ekstrak cabe jawa.

6.2.3. Perlu dilakukan penelitian yang mengukur konsentrasi, dan viabilitas spermatozoa serta kadar hormon testosteron sebelum, selama, dan sesudah pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa pada hewan percobaan.



DAFTAR REFERENSI

1. Pusat Informasi Keluarga Sejahtera (PIKAS) -- BKKBN (Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional). Komitmen Program KB Jangka Panjang. Jakarta 2003.
2. Asmarinah, Moeloek NH. Testosteron sebagai alternatif pengembangan metode kontrasepsi pria. *Maj Kedok Indon* 1997; 47: 119-24.
3. Turner L, Conway AJ, Jimenez M, Liu PY, Forbes E, *et al.* Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10): 4659-4667.
4. Pasqualotto FF, Lucon AM, Pasqualotto EB, Arap S. Trends in male contraception. *Revista do Hospital das Clínicas* 2003; 58(5): 275-283.
5. Tadjudin MK, Moeloek NH 1984 dalam Moeloek NH. Penurunan kesuburan pria pada penyuntikan testosteron enantat (TE) + DMPA dan 19 nortestosteron heksiloksifenilpropionat (19NT) + DMPA. Disertasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta 1991: 1-210.
6. Moeloek NH. Penurunan kesuburan pria pada penyuntikan testosteron enantat (TE) + DMPA dan 19 nortestosteron heksiloksifenilpropionat (19NT) + DMPA. Disertasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta 1991: 1-210.
7. Pangkahila W. Reversible azoospermia induced by an androgen progestin combination regimen in Indonesia men. *Int J Androl* 1991;14:248. Dalam: Moeloek NH. Perkembangan andrologi dalam peningkatan dan penurunan kesuburan pria memasuki abad 21. Pidato Pada Upacara Pengukuhan Sebagai Guru Besar Tetap dalam Andrologi dan Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta 19 Agustus 2008: 1-37.
8. McLachlan RI, O'Donnell L, Stanton PG, Balourdos G, Frydenberg M *et al.* Effects of testosterone plus medroxyprogesterone acetate on semen quality, reproductive hormones, and germ cell populations in normal young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2): 546-556.
9. Moeloek N, Pujiyanto DA, Agustin R, Arsyad KM, Waluyo P *et al.* Achieving azoospermia by injections testosterone undecanoate alone combined with depot medroxyprogesterone acetate in Indonesian men (Jakarta Center Study). *Med Publications* 2001: 545-550.
10. The Eshre Capri Workshop Group. Hormonal contraception: what is new? *Hum Reprod Update* 2002; 8(4): 359-371.
11. Yurnadi, Asmida Y, Suryandari DA, Wahjoedi B, Moeloek N. Penentuan dosis minimal depot medroksiprogesteron asetat serta pengaruhnya terhadap viabilitas spermatozoa dan kadar hormon testosteron tikus. *Maj Kedok Indon* 2008; 58: 192-199.

12. Alvarez-Sanchez F, Faundes A, Brache V, Leon P. Attainment and maintenance of azoospermia with combined monthly injections of depot medroxyprogesterone acetate and testosterone enanthate. *Contraception* 1997; 15: 635-648.
13. Wahjoedi B, Pudjiastuti, Adjirni, Nuratmi B, Astuti Y. Efek androgenik ekstrak etanol cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) pada anak ayam. *J Bahan Alam Indon* 2004; 3(2): 201-204.
14. Sa'roni, Pudjiastuti, Adjirni. Penelitian efek androgenik dan anabolik buah cabe jawa. *Cermin Dunia Kedok* 1989; 59: 22-24.
15. Isnawati A, Endreswari S, Pudjiastuti, Murhandini. Efek mutagen ekstrak etanol buah cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.). *J Bahan Alam Indon* 2002; 1(2): 63-67.
16. Moeloek N, Lestari SW, Wahjoedi B, Yurnadi, Hanani E. Uji klinik ekstrak cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) sebagai fitofarmaka androgenik pria hipogonad. Laporan Akhir Penelitian Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia 2006: 1-35.
17. De Kretser, DM. Endocrinology of the male reproductive system. Edisi 15 Juli 2002. Diunduh dari www.endotext.org/male/male1/male1.htm, 22 Oktober 2008.
18. Sherwood, L. Fisiologi manusia: dari sel ke sistem. Jakarta: EGC, 2001. Trans. dari Human physiology: from cells to systems, 1996.
19. Anonim. Review of the Lower Abdominal Cavity Including the Male Reproductive System. Diunduh dari http://www.utm.edu/staff/rirwin/public_html/RatMaleReprodAnsw.htm, 22 Oktober 2008.
20. Slomianka, L. Blue histology – male reproductive system. School of anatomy and human biology: The University of Western Australia, 2006.
21. Pearce EC. Anatomi dan fisiologi untuk paramedis. Jakarta: PT Gramedia, 2006.
22. Bustos-Obregon E, Carvallo M, Hartley-Belmar R, Sarabia L, Ponce C. Histopathological and histometrical assesment of boron exposure effects on mouse spermatogenesis. *Int J Morphol* 2007; 25(4): 919-925.
23. Sherwood L. Fisiologi manusia: dari sel ke sistem. EGC. Jakarta 2001.
24. Holstein AF, Schulze W, Davidoff M. Understanding spermatogenesis is a prerequisite for treatment. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 107-122.
25. Naz RK, Sellamuthu R. Receptors in spermatozoa: are they real? *J Androl* 2006; 1-20.
26. Anonim. Histology. Male reproductive system. Edisi November 2004. Diunduh dari <http://www.tarleton.edu/~anatomy/spermatogenesis.jpg>, 19 Desember 2006.
27. Ownby, CL. Male reproductive system. Edisi 19 Oktober 2007. Diunduh dari <http://education.vetmed.vt.edu/Curriculum/VM8054/Labs/Lab27/lab27.htm>, 31 Oktober 2008.

28. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, *et al.* Molecular biology of the cell. Garland Publishing, Inc. New York: 2002.
29. Mishell DR. Contraception. Chapter 29. In Lo CK, Lamb DJ editors. Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management. 5th edition. Elsevier Saunders 2004: 899-938.
30. Genie. Department of Genetics, University of Leicester. Edisi Juni 2008. Diunduh dari <http://www.le.ac.uk/ge/genie/vgec/he/cellcycle.html>, 24 Juni 2008.
31. Junqueira LC. Histologi dasar. EGC. Jakarta 1998.
32. Anonim. Spermiogenesis of the rat. Edisi Agustus 2001. Diunduh dari <http://www.molbiolcell.org/content/vol12/issue8/cover.shtml>, 31 Oktober 2008.
33. França LR, Ogawa T, Avarbock MR, Brinster RL, Russell LD. Germ cell genotype controls cell cycle during spermatogenesis in the rat. Biol Reprod 1998; 59: 1371-1377.
34. Diunduh dari <http://kcampbell.bio.umb.edu/Oct01gifs/spermatogen.gif>, 26 April 2008.
35. Holdcraft RW, Braun RE. Hormonal regulation of spermatogenesis. Int J Androl 2004; 4: 335-342.
36. McLachlan RI, O'donnell L, Meachem SJ, Stanton PG, De Kretser DM, *et al.* Identification of specific sites of hormonal regulation in spermatogenesis in rats, monkeys, and man. The Endocrine Society 2002; 149-179.
37. Chen J, Kim J, Dalton JT. Discovery and therapeutic promise of selective androgen receptor modulator. Mol Interv 2005; 5(3): 173-188.
38. Wilopo SA. Perkembangan teknologi kontrasepsi pria terkini. Gema pria. Edisi Mei 2006. Diunduh dari <http://pikas.bkkbn.go.id/gemapria/article-detail.php>, 21 April 2008.
39. Grima J, Silvestrini B, Cheng CY. Reversible inhibition of spermatogenesis in rats using a new male contraceptive, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-indazole-3-carbohydrazide. Biol Reprod 2001; 64: 1500-1508.
40. Lissner EA. Frontiers in nonhormonal male contraception: the next step. Male Contraception Information Project January 2006; 1-52.
41. Anderson RA, Baird DT. Male contraception. Endocr Rev 2002; 23(6): 735-762.
42. Perheentupa A, Huhtaniemi I. Male contraception – quo vadis? Acta Obstreticia et Gynecologica Scandinavica 2004; 83: 131-137.
43. Matthiesson KL, McLachlan RI. Male hormonal contraception: concept proven, product in sight? Hum Reprod Update 2006; 12(4): 463-482.
44. Ly LP, Liu PY, Handelsman DJ. Rates of suppression and recovery of human sperm output in testosterone-based hormonal contraceptive regimens. Hum Reprod 2005; 20(6): 1733-1740.

45. Kamischke A, Nieschlag E. Progress towards hormonal male contraception. *Trends in Pharmacological Sciences* 2004; 25: 49–57.
46. Winters SJ, Marshall GR. Hormonally-based male contraceptives: will they ever be a reality? *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(3): 464A–464 B.
47. Anderson RA, Wallace AM, Wu FCW. Comparison between testosterone enanthate-induced azoospermia and oligozoospermia in a male contraceptive study. III. Higher 5 α reductase activity in oligozoospermic men administered supraphysiological doses of testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 902-908.
48. Rajalakshmi M, and Ramakrishnan PR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of new long-acting androgen ester. Maintenance of physiological androgen levels for 4 months after a single injection. *Contraception* 1989; 40: 399-412.
49. Rajalakshmi M, and Ramakrishnan PR. Effect of two new androgen esters on serum level of testosterone in castrated rhesus monkey. *Contraception* 1990; 42: 235-240.
50. Rajalakshmi M, and Ramakrishnan PR, Kaur J, Sharma DN, and Pruthi JS. Evaluation of the ability of new long-acting androgen ester to maintain accessory gland function in castrated rhesus monkey. *Contraception* 1991; 43: 83-90.
51. Gui-Yuan Z. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet* 1990; 336: 955-959.
52. Matsumoto AM. Effects of chronic testosterone administration normal men: safety and efficacy of high dosage testosterone parallel dose-dependent suppression of luteinizing hormone, for stimulating hormone and sperm production. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(1): 282-287.
53. Gu YQ, Wang XH, Xu D, Peng L, Cheng LF, *et al.* A multicenter contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 562-568.
54. Handelsman DJ. Editorial: hormonal male contraception—lessons from the east when the western market fails. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2): 559-561.
55. Moeloek N, Pujianto DA, Agustin R, Arsyad KM, Waluyo P, *et al.* Achieving azoospermia by injections of testosterone undecanoate alone or combined with depot medroxyprogesterone acetate in Indonesian men (Jakarta center study). In: Robaire B, Chemes H, Morales CR, editors. *Proceedings of the VIIth International Congress of Andrology*. Montreal, Canada. Medimond Publishing Company 2001: 545-550.
56. Murad F, Kuret JA. Estrogen and progestins. In Goodman, Gilman's, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill International Editions, Printed in Singapore 1992; 2: 1384-1412.
57. Committee for Veterinary Medical Products. Medroxyprogesterone acetate: summary report. The European Agency for The Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines Evaluation Unit 1996; 1-4.

58. Gu YQ, Tong JS, Ma DZ, Wang XH, Yuan D, *et al.* Male hormonal contraception: effects of injections of testosterone undecanoate and depot medroxyprogesterone acetate at eight-week intervals in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(5): 2254-2262.
59. Zhang GY, Gu YQ, Wang XH, Cui YG, Bremner WJ. A clinical trial of injectable testosterone undecanoate as a potential male contraceptive in normal chinese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(10): 3642-3647.
60. Wahjoedi B. Pengaruh *Piper retrofractum* Vahl. (cabe jawa) terhadap perkembangan janin mencit putih. *Cermin Dunia Farmasi*. 1992; 13: 21-23.
61. Taryono, Ruhnayat A. Cabe jawa. *Penebar Swadaya*. 2004: 1-63.
62. Anonim. Long pepper (*Piper longum* L. and *Piper retrofractum* Vahl). *Gernot Kazer Spice's Pages*. Edisi Desember 2006. Diunduh dari [www.uni-graz.at/~katzer/engl/Piper lon.html](http://www.uni-graz.at/~katzer/engl/Piper_longum.html), 2 Juni 2008.
63. Kintoko. Prospek pengembangan tanaman obat. *Prosiding Persidangan Antarabangsa Pembangunan Aceh, Universitas Kebangsaan Malaysia, Bangi* 2006: 178-188.
64. Katno, Pramono S. Tingkat manfaat dan keamanan tanaman obat dan obat tradisional. *Balai Penelitian Tanaman Obat Tawangmangu, Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada*. Edisi 1999. Diunduh dari <http://www.blogger.com/profile/01538773864747564721>, 30 Mei 2008.
65. Nuraini A. Mengenal etnobotani beberapa tanaman yang berkhasiat sebagai aprodisiaka. *InfoPOM, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia* 2003; IV(10): 1-4.
66. Bisby FA, Roskov YR, Ruggiero MA, Orrell TM, Paglinawan LE, *et al.* Editors. *species 2000 & ITIS catalogue of life: 2007 annual checklist*. *Species 2000: Reading, United Kingdom; 2007*.
67. Sait S, Lubis EH, Pudjaastuti T. Potensi minyak atsiri cabe jawa sebagai sumber bahan obat. *Warta Tumbuhan Obat Indonesia* 1992; 1(3): 21-22.
68. Anonim. *Androgens*. Edisi 20 Oktober 2000. Diunduh dari <http://www.people.vcu.edu/~urdesai/adg.htm> 22 Agustus 2008.
69. Ogle TF, Costoff A. *Endocrinology Male Reproductive Physiology. Testosterone synthesis*. Diunduh dari www.lib.mcg.edu/edu/eshuphysiol/program/section5/5ch8/s5ch8_8.htm, 4 Juni 2008.
70. Winarni D. Efek ekstrak akar ginseng jawa dan korea terhadap libido mencit jantan pada prakondisi testosteron rendah. *Berkala Penelitian Hayati* 2007; 12: 153-159.
71. Fernández C, Suárez Y, Ferruelo AJ, Gómez-Coronado D, Lasunción MA. Inhibition of cholesterol biosynthesis by b22-unsaturated phytosterol via competitive inhibition of sterol $\Delta 24$ -reductase in mammalia cells. *Biochem J* 2002; 366: 1009-1119.
72. Federer WY. *Experimental design. Theory and application*. Mc Millan, New York: 1963.

73. Dahlan MS. Statistika untuk kedokteran dan kesehatan. PT. Arkans, Jakarta: 2004.
74. Yurnadi, Sari P, Suryandari DA. Pengaruh kombinasi *Muiru puama*, damiana, dan Siberian ginseng (MDS) terhadap berat badan, testis, tubulus seminiferus, dan sel Leydig tikus strain Sprague-Dawley. Maj Kedok Indon 2006; 56(5): 357-363.
75. Lue Y, Sinha HAP, Wang C, Leung A, Swerdloff RS. Functional role of inducible nitric oxide synthase in the induction of male germ cell apoptosis, regulation of sperm number, and determination of testes size: evidence from null mutant mice. Endocrinology 2003; 144(7): 3092-3100.
76. Yong EL, Ghadessy F, Wong Q, Misfud A, Ng SC. Androgen receptor transactivation domain and control of spermatogenesis. J Reprod Fertil 1998; 3: 141-144.
77. Strauss JF, Penning TM. Synthesis of the sex steroid hormone: molecular and structural biology with applications to the clinical practice. In: Fauser BCJM, Rutherford AJ, Strauss JF, Van Steirteghem A, editors. Molecular biology in reproductive medicine. New York: The Parthenon Publishing Group Inc.; 1999: 201-232.
78. Smith JB, Mangkoewidjojo S. Pemeliharaan, pembiakan dan penggunaan hewan percobaan di daerah tropis. Penerbit Universitas Indonesia 1988; 1-276.
79. Miller WL, Molecular biology of steroid hormone synthesis. Endocrin Rev 1988; 9: 295-318.
80. Sa'roni, Wien WM, Adjirni, Nuratmi B. Beberapa penelitian efek farmakologi cabe jawa pada hewan percobaan. Warta Tumbuhan Obat Indonesia 1992; 1(3): 1-4.

Lampiran 1. Surat Lolos Kaji Etik Percobaan dengan Hewan



Jl. Percetakan Negara No. 29
Jakarta 10560
Kotak Pos 1226 Jakarta 10012
Telp. (021) 4261000

DEPARTEMEN KESEHATAN R.I.
**BADAN PENELITIAN DAN
PENGEMBANGAN KESEHATAN**



Faks. (021) 4243933
E-mail : web@litbang.deptkes.go.id
Website : <http://www.litbang.deptkes.go.id>

PERSETUJUAN ETIK (ETHICAL CLEARANCE)

Nomor: LB.03.02/KE/1169/2008

Yang bertanda tangan di bawah ini, Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Badan Litbang Kesehatan, setelah dilaksanakan pembahasan dan penilaian, dengan ini memutuskan protokol penelitian yang berjudul:

"Pengaruh Kombinasi Dosis Minimal DMPA dan Ekstrak Cabe Jawa terhadap Fertilitas dan Kadar Hormon Testosteron Tilus Jantan Galur Sprague-Dawley"
(Revisi protokol tanggal 17 April 2008)

yang menggunakan / memanfaatkan hewan percobaan sebagai subyek penelitian, dengan Ketua Pelaksana / Peneliti Utama:

Drs. Yurnadi, M.Kes

dapat disetujui pelaksanaannya. Persetujuan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan batas waktu pelaksanaan penelitian seperti tertera dalam protokol.

Pada akhir penelitian, laporan pelaksanaan penelitian harus diserahkan kepada KEPK-BPPK. Jika ada perubahan protokol dan / atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian (amandemen protokol).

Jakarta, 23 April 2008

Ketua
Komisi Etik Penelitian Kesehatan
Badan Litbang Kesehatan,



[Signature]
Prof. Dr. M. Sudomo

Lampiran 2. Data konsentrasi spermatozoa vas deferens

No.	Kontrol	Kastrasi					DMPA (1,25 mg)				
		CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4	CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4
1	44.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	21.5	16.0	23.0	15.5	29.5
2	35.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	32.5	8.0	15.0	17.5	21.5
3	35.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	11.0	11.5	5.0	14.5	14.5
4	24.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	14.0	8.0	12.5	11.0	22.0
5	31.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	32.5	27.5	14.0	15.0	23.0
Σ	169.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	111.5	71.0	69.5	73.5	110.5
\bar{x}	33.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	22.3	14.2	13.9	14.7	22.1
SD	7.44	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	10.07	8.13	6.43	2.36	5.33
SEM	1.49	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.01	1.63	1.29	0.47	1.07

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Konsentrasi spermatozoa	.268	55	.000	.834	55	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Uji normalitas data konsentrasi spermatozoa setelah ditransformasikan dengan $1/\sqrt{x}$

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
trans_konsentrasi	.132	30	.191	.920	30	.027

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

trans_konsentrasi spermatozoa

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.346	5	24	.072

ANOVA

trans_konsentrasi spermatozoa

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.053	5	.011	3.533	.016
Within Groups	.072	24	.003		
Total	.125	29			

Uji beda rata-rata data konsentrasi spermatozoa vas deferens

Multiple Comparisons

transform_konsentrasi spermatozoa Bonferroni

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	D CJ 0	-.05271	.03465	1.000	-.1656	.0602
	D CJ 1	-.11420*	.03465	.046	-.2271	-.0013
	D CJ 2	-.11847*	.03465	.034	-.2314	-.0056
	D CJ 3	-.08873	.03465	.257	-.2016	.0242
	D CJ 4	-.04248	.03465	1.000	-.1554	.0704
D CJ 0	Kontrol	.05271	.03465	1.000	-.0602	.1656
	D CJ 1	-.06148	.03465	1.000	-.1744	.0514
	D CJ 2	-.06575	.03465	1.000	-.1787	.0472
	D CJ 3	-.03602	.03465	1.000	-.1489	.0769
	D CJ 4	.01023	.03465	1.000	-.1027	.1231
D CJ 1	Kontrol	.11420*	.03465	.046	.0013	.2271
	D CJ 0	.06148	.03465	1.000	-.0514	.1744
	D CJ 2	-.00427	.03465	1.000	-.1172	.1086
	D CJ 3	.02546	.03465	1.000	-.0875	.1384
	D CJ 4	.07171	.03465	.741	-.0412	.1846
D CJ 2	Kontrol	.11847*	.03465	.034	.0056	.2314
	D CJ 0	.06575	.03465	1.000	-.0472	.1787
	D CJ 1	.00427	.03465	1.000	-.1086	.1172
	D CJ 3	.02973	.03465	1.000	-.0832	.1426
	D CJ 4	.07598	.03465	.574	-.0369	.1889
D CJ 3	Kontrol	.08873	.03465	.257	-.0242	.2016
	D CJ 0	.03602	.03465	1.000	-.0769	.1489
	D CJ 1	-.02546	.03465	1.000	-.1384	.0875
	D CJ 2	-.02973	.03465	1.000	-.1426	.0832
	D CJ 4	.04625	.03465	1.000	-.0667	.1592
D CJ 4	Kontrol	.04248	.03465	1.000	-.0704	.1554
	D CJ 0	-.01023	.03465	1.000	-.1231	.1027
	D CJ 1	-.07171	.03465	.741	-.1846	.0412
	D CJ 2	-.07598	.03465	.574	-.1889	.0369
	D CJ 3	-.04625	.03465	1.000	-.1592	.0667

Lampiran 3. Data viabilitas spermatozoa vas deferens

No.	Kontrol	Kastrasi					DMPA (1,25 mg)				
		CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4	CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4
1	39.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	54.5	49.0	14.0	27.5	45.5
2	25.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	41.5	29.0	17.0	38.5	17.0
3	53.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	46.0	40.0	12.5	4.0	28.5
4	36.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	35.5	19.5	25.5	61.5	14.0
5	59.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	41.0	65.0	42.0	9.5	42.0
Σ	213.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	218.5	202.5	111.0	141.0	147.0
\bar{x}	42.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	43.7	40.5	22.2	28.2	29.4
SD	13.51	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.09	17.65	12.16	23.19	14.23
SEM	2.70	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.42	3.53	2.43	4.64	2.85

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Viabilitas spermatozoa	.254	55	.000	.807	55	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Uji normalitas data viabilitas spermatozoa vas deferens setelah ditransformasikan dengan $\text{Log } 10(x)+1$

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
trans_viabilitas	.161	30	.045	.904	30	.010

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Kruskal Wallis data viabilitas spermatozoa vas deferens

Test Statistics^{a,b}

	trans_viabilitas
Chi-Square	46.068
df	10
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok

Uji beda rata-rata Mann Whitney data viabilitas spermatozoa vas deferens

Perlakuan	Signifikansi	Keterangan
Kontrol K CJ 0	0,005*	Signifikan
K CJ 1	0,005*	Signifikan
K CJ 2	0,005*	Signifikan

(sambungan) uji beda rata-rata Mann Whitney data viabilitas spermatozoa vas deferens

Perlakuan	Signifikansi	Keterangan		
Kontrol	K CJ 3	0,005*	Signifikan	
	K CJ 4	0,005*	Signifikan	
	D CJ 0	0,917	Tidak signifikan	
	D CJ 1	0,059	Tidak signifikan	
	D CJ 2	0,347	Tidak signifikan	
	D CJ 3	0,347	Tidak signifikan	
	D CJ 4	0,251	Tidak signifikan	
	K CJ 0	K CJ 1	1,000	Tidak signifikan
K CJ 2		1,000	Tidak signifikan	
K CJ 3		1,000	Tidak signifikan	
K CJ 4		1,000	Tidak signifikan	
D CJ 0		0,005*	Signifikan	
D CJ 1		0,005*	Signifikan	
D CJ 2		0,005*	Signifikan	
D CJ 3		0,005*	Signifikan	
K CJ 1	D CJ 4	0,005*	Signifikan	
	K CJ 2	1,000	Tidak signifikan	
	K CJ 3	1,000	Tidak signifikan	
	K CJ 4	1,000	Tidak signifikan	
	D CJ 0	0,005*	Signifikan	
	D CJ 1	0,005*	Signifikan	
	D CJ 2	0,005*	Signifikan	
	D CJ 3	0,005*	Signifikan	
K CJ 2	D CJ 4	0,005*	Signifikan	
	K CJ 3	1,000	Tidak signifikan	
	K CJ 4	1,000	Tidak signifikan	
	D CJ 0	0,005*	Signifikan	
	D CJ 1	0,005*	Signifikan	
	D CJ 2	0,005*	Signifikan	
	D CJ 3	0,005*	Signifikan	
	D CJ 4	0,005*	Signifikan	
K CJ 3	K CJ 4	1,000	Tidak signifikan	
	D CJ 0	0,005*	Signifikan	
	D CJ 1	0,005*	Signifikan	
	D CJ 2	0,005*	Signifikan	
	D CJ 3	0,005*	Signifikan	
	D CJ 4	0,005*	Signifikan	
	K CJ 4	D CJ 0	0,005*	Signifikan
		D CJ 1	0,005*	Signifikan
D CJ 2		0,005*	Signifikan	
D CJ 3		0,005*	Signifikan	
D CJ 4		0,005*	Signifikan	
D CJ 0	D CJ 1	0,076	Tidak signifikan	
	D CJ 2	0,251	Tidak signifikan	
	D CJ 3	0,251	Tidak signifikan	
	D CJ 4	0,251	Tidak signifikan	
D CJ 1	D CJ 2	0,917	Tidak signifikan	
	D CJ 3	0,917	Tidak signifikan	
	D CJ 4	0,344	Tidak signifikan	
D CJ 2	D CJ 3	1,000	Tidak signifikan	
	D CJ 4	0,602	Tidak signifikan	
D CJ 3	D CJ 4	0,602	Tidak signifikan	

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 4. Data kadar hormon testosteron darah

No.	Kontrol	Kastrasi					DMPA (1,25 mg)				
		CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4	CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4
1	3.0	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.6	1.6	0.8	1.3
2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	1.8	1.4	0.2	0.3	4.5
3	4.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	1.2	1.0	1.8
4	2.5	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	2.7	1.1	0.2	0.6	0.2
5	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	3.0	1.1	0.3	1.7	3.6
Σ	10.1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	7.9	4.4	3.5	4.4	11.4
\bar{x}	2.02	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	1.58	0.88	0.70	0.88	2.28
SD	1.72	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.33	0.48	0.66	0.53	1.75
SEM	0.34	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.27	0.10	0.13	0.11	0.35

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Testosteron	.328	55	.000	.662	55	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Uji normalitas data kadar hormon testosteron setelah ditransformasikan dengan \sqrt{x}

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
trans_testos	.331	55	.000	.715	55	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Kruskal-Wallis data kadar hormon testosteron

Test Statistics

Testosteron	
Chi-Square	31.685
df	10
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok

Uji Beda Rata-rata Mann Whitney data kadar hormon testosteron

Perlakuan	Signifikansi	Keterangan
Kontrol K CJ 0	0,019*	Signifikan
K CJ 1	0,019*	Signifikan
K CJ 2	0,019*	Signifikan
K CJ 3	0,019*	Signifikan
K CJ 4	0,019*	Signifikan

(sambungan) uji beda rata-rata Mann Whitney data kadar hormon testosteron

Perlakuan	Signifikansi	Keterangan	
Kontrol	D CJ 0	0,525	Tidak signifikan
	D CJ 1	0,421	Tidak signifikan
	D CJ 2	0,222	Tidak signifikan
	D CJ 3	0,548	Tidak signifikan
	D CJ 4	0,841	Tidak signifikan
K CJ 0	K CJ 1	1,000	Tidak signifikan
	K CJ 2	1,000	Tidak signifikan
	K CJ 3	1,000	Tidak signifikan
	K CJ 4	1,000	Tidak signifikan
	D CJ 0	0,054	Tidak signifikan
	D CJ 1	0,018	Signifikan
	D CJ 2	0,054	Tidak signifikan
	D CJ 3	0,005*	Signifikan
	D CJ 4	0,019*	Signifikan
K CJ 1	K CJ 2	1,000	Tidak signifikan
	K CJ 3	1,000	Tidak signifikan
	K CJ 4	1,000	Tidak signifikan
	D CJ 0	0,054	Tidak signifikan
	D CJ 1	0,018	Signifikan
	D CJ 2	0,054	Tidak signifikan
	D CJ 3	0,005*	Signifikan
	D CJ 4	0,019*	Signifikan
K CJ 2	K CJ 3	1,000	Tidak signifikan
	K CJ 4	1,000	Tidak signifikan
	D CJ 0	0,054	Tidak signifikan
	D CJ 1	0,018**	Signifikan
	D CJ 2	0,054	Tidak signifikan
	D CJ 3	0,005*	Signifikan
	D CJ 4	0,019*	Signifikan
K CJ 3	K CJ 4	1,000	Tidak signifikan
	D CJ 0	0,054	Tidak signifikan
	D CJ 1	0,018**	Signifikan
	D CJ 2	0,054	Tidak signifikan
	D CJ 3	0,005*	Signifikan
	D CJ 4	0,019*	Signifikan
K CJ 4	D CJ 0	0,054	Tidak signifikan
	D CJ 1	0,018*	Signifikan
	D CJ 2	0,054	Tidak signifikan
	D CJ 3	0,005*	Signifikan
	D CJ 4	0,019*	Signifikan
D CJ 0	D CJ 1	0,458	Tidak signifikan
	D CJ 2	0,332	Tidak signifikan
	D CJ 3	0,600	Tidak signifikan
	D CJ 4	0,525	Tidak signifikan
D CJ 1	D CJ 2	0,750	Tidak signifikan
	D CJ 3	0,834	Tidak signifikan
	D CJ 4	0,141	Tidak signifikan
D CJ 2	D CJ 3	0,401	Tidak signifikan
	D CJ 4	0,113	Tidak signifikan
D CJ 3	D CJ 4	0,175	Tidak signifikan

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 5. Data berat badan

Bln.	No.	Kontrol	Kastrasi					DMPA (1,25 mg)				
			CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4	CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4
Feb	1	115	183	165	145	183	165	150	165	177	142	142
	2	127	188	182	157	183	163	158	158	168	150	173
	3	128	178	172	150	173	150	158	167	168	137	153
	4	150	172	193	152	160	153	148	185	172	193	172
	5	138	173	185	140	158	145	155	180	200	140	202
	Σ	658	899	902	749	862	781	774	860	890	767	847
	\bar{x}	131.6	179.8	180.4	149.8	172.4	156.2	154.8	172.0	178.0	153.4	169.4
	SD	13.1	6.8	11.0	6.5	12.1	8.6	4.6	11.2	13.4	23.2	22.9
SEM	2.63	1.35	2.20	1.31	2.41	1.71	0.92	2.23	2.68	4.64	4.58	
Mar	1	199	253	248	219	270	249	229	240	260	220	225
	2	215	256	270	224	218	255	260	250	275	236	240
	3	213	234	235	231	211	204	239	251	275	229	279
	4	254	245	258	216	229	221	234	291	279	291	273
	5	233	233	239	210	228	221	261	294	278	243	283
	Σ	1114	1221	1250	1100	1156	1150	1223	1326	1367	1219	1300
	\bar{x}	222.8	244.2	250.0	220.0	231.2	230.0	244.6	265.2	273.4	243.8	260.0
	SD	21.2	10.6	14.3	8.0	22.9	21.4	14.9	25.3	7.7	27.7	25.9
SEM	4.24	2.11	2.85	1.59	4.59	4.27	2.99	5.06	1.54	5.55	5.18	
Apr	1	221	265	275	231	298	265	233	239	234	227	240
	2	238	264	290	232	225	273	279	281	323	244	261
	3	227	248	242	233	209	219	244	261	320	256	314
	4	278	276	258	249	254	231	264	318	291	293	307
	5	213	251	239	226	244	250	296	309	272	239	298
	Σ	1177	1304	1304	1171	1230	1238	1316	1408	1440	1259	1420
	\bar{x}	235.4	260.8	260.8	234.2	246.0	247.6	263.2	281.6	288.0	251.8	284.0
	SD	25.5	11.4	21.7	8.7	33.8	22.6	25.5	32.8	36.8	25.3	32.0
SEM	5.10	2.28	4.35	1.74	6.77	4.52	5.11	6.57	7.37	5.05	6.40	
Mei	1	255	288	310	270	335	293	265	265	281	236	276
	2	255	301	331	288	278	334	310	319	351	269	308
	3	254	276	278	269	241	250	276	298	351	294	354
	4	325	313	299	273	293	265	305	353	306	329	354
	5	248	294	276	261	279	283	339	359	289	247	335
	Σ	1337	1472	1494	1361	1426	1425	1495	1594	1578	1375	1627
	\bar{x}	267.4	294.4	298.8	272.2	285.2	285.0	299.0	318.8	315.6	275.0	325.4
	SD	32.3	13.9	23.0	9.9	33.9	32.0	29.3	39.1	33.6	37.5	33.4
SEM	6.47	2.77	4.60	1.98	6.77	6.40	5.87	7.82	6.71	7.50	6.69	

(sambungan) data berat badan tikus

Bln. No.	Kontrol	Kastrasi					DMPA (1,25 mg)				
		CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4	CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4
1	266	292	319	271	344	285	278	284	283	239	291
2	260	319	337	283	297	342	322	338	362	279	306
3	271	286	283	282	244	256	284	312	353	296	359
4	338	324	305	302	309	276	314	356	303	346	371
Jun 5	250	294	285	299	278	296	344	351	308	255	346
Σ	1385	1515	1529	1437	1472	1455	1542	1641	1609	1415	1673
\bar{x}	277.0	303.0	305.8	287.4	294.4	291.0	308.4	328.2	321.8	283.0	334.6
SD	35.0	17.2	22.9	12.9	37.0	32.1	27.4	30.0	34.1	41.5	34.5
SEM	7.0	3.4	4.6	2.6	7.4	6.4	5.5	6.0	6.8	8.3	6.9

Lampiran 5.1. Data berat badan tikus pada bulan pertama pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Rata-rata berat badan bulan pertama perlakuan (April)	.114	55	.070	.954	55	.033

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Rata-rata berat badan bulan pertama perlakuan (April)

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.281	10	44	.271

ANOVA

Rata-rata berat badan bulan pertama perlakuan (April)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	17609.600	10	1760.960	2.504	.018
Within Groups	30939.600	44	703.173		
Total	48549.200	54			

Uji beda rata-rata data berat badan tikus pada bulan pertama pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa

Multiple Comparisons

Rata-rata berat badan bulan pertama perlakuan (April)
Bonferroni

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	K CJ 0	-25.40000	16.77108	1.000	-85.0746	34.2746
	K CJ 1	-25.40000	16.77108	1.000	-85.0746	34.2746
	K CJ 2	1.20000	16.77108	1.000	-58.4746	60.8746
	K CJ 3	-10.60000	16.77108	1.000	-70.2746	49.0746
	K CJ 4	-12.20000	16.77108	1.000	-71.8746	47.4746
	D CJ 0	-27.80000	16.77108	1.000	-87.4746	31.8746
	D CJ 1	-46.20000	16.77108	.468	-105.8746	13.4746
	D CJ 2	-52.60000	16.77108	.168	-112.2746	7.0746
	D CJ 3	-16.40000	16.77108	1.000	-76.0746	43.2746
	D CJ 4	-48.60000	16.77108	.321	-108.2746	11.0746
K CJ 0	K CJ 1	.00000	16.77108	1.000	-59.6746	59.6746
	K CJ 2	26.60000	16.77108	1.000	-33.0746	86.2746
	K CJ 3	14.80000	16.77108	1.000	-44.8746	74.4746
	K CJ 4	13.20000	16.77108	1.000	-46.4746	72.8746
	D CJ 0	-2.40000	16.77108	1.000	-62.0746	57.2746
	D CJ 1	-20.80000	16.77108	1.000	-80.4746	38.8746
	D CJ 2	-27.20000	16.77108	1.000	-86.8746	32.4746
	D CJ 3	9.00000	16.77108	1.000	-50.6746	68.6746
	D CJ 4	-23.20000	16.77108	1.000	-82.8746	36.4746
K CJ 1	K CJ 2	26.60000	16.77108	1.000	-33.0746	86.2746
	K CJ 3	14.80000	16.77108	1.000	-44.8746	74.4746
	K CJ 4	13.20000	16.77108	1.000	-46.4746	72.8746
	D CJ 0	-2.40000	16.77108	1.000	-62.0746	57.2746
	D CJ 1	-20.80000	16.77108	1.000	-80.4746	38.8746
	D CJ 2	-27.20000	16.77108	1.000	-86.8746	32.4746
	D CJ 3	9.00000	16.77108	1.000	-50.6746	68.6746
	D CJ 4	-23.20000	16.77108	1.000	-82.8746	36.4746
	K CJ 2	K CJ 3	-11.80000	16.77108	1.000	-71.4746
K CJ 4		-13.40000	16.77108	1.000	-73.0746	46.2746
D CJ 0		-29.00000	16.77108	1.000	-88.6746	30.6746
D CJ 1		-47.40000	16.77108	.388	-107.0746	12.2746
D CJ 2		-53.80000	16.77108	.137	-113.4746	5.8746
D CJ 3		-17.60000	16.77108	1.000	-77.2746	42.0746
D CJ 4		-49.80000	16.77108	.265	-109.4746	9.8746

(sambungan) uji beda rata-rata data berat badan tikus pada bulan pertama pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa

Multiple Comparisons

Rata-rata berat badan bulan pertama perlakuan (April)
Bonferroni

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K CJ 3	K CJ 4	-1.60000	16.77108	1.000	-61.2746	58.0746
	D CJ 0	-17.20000	16.77108	1.000	-76.8746	42.4746
	D CJ 1	-35.60000	16.77108	1.000	-95.2746	24.0746
	D CJ 2	-42.00000	16.77108	.883	-101.6746	17.6746
	D CJ 3	-5.80000	16.77108	1.000	-65.4746	53.8746
	D CJ 4	-38.00000	16.77108	1.000	-97.6746	21.6746
K CJ 4	D CJ 0	-15.60000	16.77108	1.000	-75.2746	44.0746
	D CJ 1	-34.00000	16.77108	1.000	-93.6746	25.6746
	D CJ 2	-40.40000	16.77108	1.000	-100.0746	19.2746
	D CJ 3	-4.20000	16.77108	1.000	-63.8746	55.4746
	D CJ 4	-36.40000	16.77108	1.000	-96.0746	23.2746
D CJ 0	D CJ 1	-18.40000	16.77108	1.000	-78.0746	41.2746
	D CJ 2	-24.80000	16.77108	1.000	-84.4746	34.8746
	D CJ 3	11.40000	16.77108	1.000	-48.2746	71.0746
	D CJ 4	-20.80000	16.77108	1.000	-80.4746	38.8746
D CJ 1	D CJ 2	-6.40000	16.77108	1.000	-66.0746	53.2746
	D CJ 3	29.80000	16.77108	1.000	-29.8746	89.4746
	D CJ 4	-2.40000	16.77108	1.000	-62.0746	57.2746
D CJ 2	D CJ 3	36.20000	16.77108	1.000	-23.4746	95.8746
	D CJ 4	4.00000	16.77108	1.000	-55.6746	63.6746
D CJ 3	D CJ 4	-32.20000	16.77108	1.000	-91.8746	27.4746

Lampiran 5.2. Data berat badan tikus pada bulan kedua pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Rata-rata berat badan bulan kedua perlakuan (Mei)	.095	55	.200*	.959	55	.056

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Test of Homogeneity of Variances

Rata-rata berat badan bulan kedua perlakuan (Mei)

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.131	10	44	.362

ANOVA

Rata-rata berat badan bulan kedua perlakuan (Mei)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	19086.436	10	1908.644	2.085	.047
Within Groups	40282.000	44	915.500		
Total	59368.436	54			

Uji beda rata-rata data berat badan tikus pada bulan kedua pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa

Multiple Comparisons

Rata-rata berat badan bulan kedua perlakuan (Mei)

Bonferroni

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	K CJ 0	-27.00000	19.13635	1.000	-95.0906	41.0906
	K CJ 1	-31.40000	19.13635	1.000	-99.4906	36.6906
	K CJ 2	-4.80000	19.13635	1.000	-72.8906	63.2906
	K CJ 3	-17.80000	19.13635	1.000	-85.8906	50.2906
	K CJ 4	-17.60000	19.13635	1.000	-85.6906	50.4906
	D CJ 0	-31.60000	19.13635	1.000	-99.6906	36.4906
	D CJ 1	-51.40000	19.13635	.559	-119.4906	16.6906
	D CJ 2	-48.20000	19.13635	.852	-116.2906	19.8906
	D CJ 3	-7.60000	19.13635	1.000	-75.6906	60.4906
	D CJ 4	-58.00000	19.13635	.224	-126.0906	10.0906
K CJ 0	K CJ 1	-4.40000	19.13635	1.000	-72.4906	63.6906
	K CJ 2	22.20000	19.13635	1.000	-45.8906	90.2906
	K CJ 3	9.20000	19.13635	1.000	-58.8906	77.2906
	K CJ 4	9.40000	19.13635	1.000	-58.6906	77.4906
	D CJ 0	-4.60000	19.13635	1.000	-72.6906	63.4906
	D CJ 1	-24.40000	19.13635	1.000	-92.4906	43.6906
	D CJ 2	-21.20000	19.13635	1.000	-89.2906	46.8906
	D CJ 3	19.40000	19.13635	1.000	-48.6906	87.4906
K CJ 1	K CJ 2	26.60000	19.13635	1.000	-41.4906	94.6906
	K CJ 3	13.60000	19.13635	1.000	-54.4906	81.6906

(sambungan) uji beda rata-rata data berat badan tikus pada bulan kedua pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa

Multiple Comparisons

Rata-rata berat badan bulan kedua perlakuan (Mei)
Bonferroni

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K CJ 1	K CJ 4	13.80000	19.13635	1.000	-54.2906	81.8906
	D CJ 0	-.20000	19.13635	1.000	-68.2906	67.8906
	D CJ 1	-20.00000	19.13635	1.000	-88.0906	48.0906
	D CJ 2	-16.80000	19.13635	1.000	-84.8906	51.2906
	D CJ 3	23.80000	19.13635	1.000	-44.2906	91.8906
	D CJ 4	-26.60000	19.13635	1.000	-94.6906	41.4906
K CJ 2	K CJ 3	-13.00000	19.13635	1.000	-81.0906	55.0906
	K CJ 4	-12.80000	19.13635	1.000	-80.8906	55.2906
	D CJ 0	-26.80000	19.13635	1.000	-94.8906	41.2906
	D CJ 1	-46.60000	19.13635	1.000	-114.6906	21.4906
	D CJ 2	-43.40000	19.13635	1.000	-111.4906	24.6906
	D CJ 3	-2.80000	19.13635	1.000	-70.8906	65.2906
	D CJ 4	-53.20000	19.13635	.438	-121.2906	14.8906
K CJ 3	K CJ 4	.20000	19.13635	1.000	-67.8906	68.2906
	D CJ 0	-13.80000	19.13635	1.000	-81.8906	54.2906
	D CJ 1	-33.60000	19.13635	1.000	-101.6906	34.4906
	D CJ 2	-30.40000	19.13635	1.000	-98.4906	37.6906
	D CJ 3	10.20000	19.13635	1.000	-57.8906	78.2906
	D CJ 4	-40.20000	19.13635	1.000	-108.2906	27.8906
K CJ 4	D CJ 0	-14.00000	19.13635	1.000	-82.0906	54.0906
	D CJ 1	-33.80000	19.13635	1.000	-101.8906	34.2906
	D CJ 2	-30.60000	19.13635	1.000	-98.6906	37.4906
	D CJ 3	10.00000	19.13635	1.000	-58.0906	78.0906
	D CJ 4	-40.40000	19.13635	1.000	-108.4906	27.6906
D CJ 0	D CJ 1	-19.80000	19.13635	1.000	-87.8906	48.2906
	D CJ 2	-16.60000	19.13635	1.000	-84.6906	51.4906
	D CJ 3	24.00000	19.13635	1.000	-44.0906	92.0906
	D CJ 4	-26.40000	19.13635	1.000	-94.4906	41.6906
D CJ 1	D CJ 2	3.20000	19.13635	1.000	-64.8906	71.2906
	D CJ 3	43.80000	19.13635	1.000	-24.2906	111.8906
	D CJ 4	-6.60000	19.13635	1.000	-74.6906	61.4906
D CJ 2	D CJ 3	40.60000	19.13635	1.000	-27.4906	108.6906
	D CJ 4	-9.80000	19.13635	1.000	-77.8906	58.2906
D CJ 3	D CJ 4	-50.40000	19.13635	.639	-118.4906	17.6906

Lampiran 5.3. Data berat badan tikus pada bulan ketiga pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Rata-rata berat badan bulan ketiga perlakuan (Juni)	.101	55	.200 [*]	.969	55	.159

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Test of Homogeneity of Variances

Rata-rata berat badan bulan ketiga perlakuan (Juni)

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.789	10	44	.640

ANOVA

Rata-rata berat badan bulan ketiga perlakuan (Juni)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	17805.636	10	1780.564	1.895	.072
Within Groups	41341.200	44	939.573		
Total	59146.836	54			

Lampiran 6. Data nilai eritrosit

No.	Kontrol	Kastrasi					DMPA (1,25 mg)				
		CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4	CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4
1	6,67	6,06	6,56	6,65	7,55	6,43	7,56	7,82	7,08	7,65	6,89
2	8,19	6,09	8,09	7,22	7,63	7,01	9,48	7,93	8,28	7,37	7,28
3	7,08	7,19	7,96	6,32	8,12	6,78	7,96	6,83	7,48	6,46	6,87
4	7,09	6,20	6,98	8,77	8,00	6,67	7,50	6,76	8,32	6,32	6,79
5	7,20	6,29	6,93	7,65	6,83	5,83	9,20	7,11	8,14	6,72	6,76
Σ	36,23	31,83	36,52	36,61	38,13	32,72	41,70	36,45	39,30	34,52	34,59
\bar{x}	7,25	6,37	7,30	7,32	7,63	6,54	8,34	7,29	7,86	6,90	6,92
SD	0,57	0,47	0,68	0,96	0,51	0,45	0,94	0,55	0,55	0,58	0,21
SEM	0,11	0,09	0,14	0,19	0,10	0,09	0,19	0,11	0,11	0,12	0,04

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Eritrosit	.097	55	.200*	.966	55	.117

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Test of Homogeneity of Variances

Eritrosit

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.042	10	44	.051

ANOVA

Eritrosit

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	16.105	10	1.611	4.177	.000
Within Groups	16.964	44	.386		
Total	33.069	54			

Uji beda rata-rata data nilai eritrosit

Multiple Comparisons

Eritrosit
Bonferroni

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	K CJ 0	.88000	.39271	1.000	-.5173	2.2773
	K CJ 1	-.05800	.39271	1.000	-1.4553	1.3393
	K CJ 2	-.07600	.39271	1.000	-1.4733	1.3213
	K CJ 3	-.38000	.39271	1.000	-1.7773	1.0173
	K CJ 4	.70200	.39271	1.000	-.6953	2.0993
	D CJ 0	-1.09400	.39271	.432	-2.4913	.3033
	D CJ 1	-.04400	.39271	1.000	-1.4413	1.3533
	D CJ 2	-.61400	.39271	1.000	-2.0113	.7833
	D CJ 3	.34200	.39271	1.000	-1.0553	1.7393
	D CJ 4	.32800	.39271	1.000	-1.0693	1.7253
K CJ 0	K CJ 1	-.93800	.39271	1.000	-2.3353	.4593
	K CJ 2	-.95600	.39271	1.000	-2.3533	.4413
	K CJ 3	-1.26000	.39271	.137	-2.6573	.1373
	K CJ 4	-.17800	.39271	1.000	-1.5753	1.2193
	D CJ 0	-1.97400*	.39271	.000	-3.3713	-.5767
	D CJ 1	-.92400	.39271	1.000	-2.3213	.4733
	D CJ 2	-1.49400*	.39271	.024	-2.8913	-.0967
	D CJ 3	-.53800	.39271	1.000	-1.9353	.8593
D CJ 4	-.55200	.39271	1.000	-1.9493	.8453	
K CJ 1	K CJ 2	-.01800	.39271	1.000	-1.4153	1.3793
	K CJ 3	-.32200	.39271	1.000	-1.7193	1.0753
	K CJ 4	.76000	.39271	1.000	-.6373	2.1573
	D CJ 0	-1.03600	.39271	.632	-2.4333	.3613
	D CJ 1	.01400	.39271	1.000	-1.3833	1.4113
	D CJ 2	-.55600	.39271	1.000	-1.9533	.8413
	D CJ 3	.40000	.39271	1.000	-.9973	1.7973
	D CJ 4	.38600	.39271	1.000	-1.0113	1.7833
K CJ 2	K CJ 3	-.30400	.39271	1.000	-1.7013	1.0933
	K CJ 4	.77800	.39271	1.000	-.6193	2.1753
	D CJ 0	-1.01800	.39271	.709	-2.4153	.3793
	D CJ 1	.03200	.39271	1.000	-1.3653	1.4293
	D CJ 2	-.53800	.39271	1.000	-1.9353	.8593
	D CJ 3	.41800	.39271	1.000	-.9793	1.8153
	D CJ 4	.40400	.39271	1.000	-.9933	1.8013

(sambungan) uji beda rata-rata data nilai eritrosit

Multiple Comparisons

Eritrosit
Bonferroni

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K CJ 3	K CJ 4	1.08200	.39271	.467	-.3153	2.4793
	D CJ 0	-.71400	.39271	1.000	-2.1113	.6833
	D CJ 1	.33600	.39271	1.000	-1.0613	1.7333
	D CJ 2	-.23400	.39271	1.000	-1.6313	1.1633
	D CJ 3	.72200	.39271	1.000	-.6753	2.1193
	D CJ 4	.70800	.39271	1.000	-.6893	2.1053
K CJ 4	D CJ 0	-1.79600*	.39271	.002	-3.1933	-.3987
	D CJ 1	-.74600	.39271	1.000	-2.1433	.6513
	D CJ 2	-1.31600	.39271	.091	-2.7133	.0813
	D CJ 3	-.36000	.39271	1.000	-1.7573	1.0373
	D CJ 4	-.37400	.39271	1.000	-1.7713	1.0233
D CJ 0	D CJ 1	1.05000	.39271	.577	-.3473	2.4473
	D CJ 2	.48000	.39271	1.000	-.9173	1.8773
	D CJ 3	1.43600*	.39271	.037	.0387	2.8333
	D CJ 4	1.42200*	.39271	.042	.0247	2.8193
D CJ 1	D CJ 2	-.57000	.39271	1.000	-1.9673	.8273
	D CJ 3	.38600	.39271	1.000	-1.0113	1.7833
	D CJ 4	.37200	.39271	1.000	-1.0253	1.7693
D CJ 2	D CJ 3	.95600	.39271	1.000	-.4413	2.3533
	D CJ 4	.94200	.39271	1.000	-.4553	2.3393
D CJ 3	D CJ 4	-.01400	.39271	1.000	-1.4113	1.3833

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 7. Data kadar hemoglobin

No.	Kontrol	Kastrasi					DMPA (1,25 mg)				
		CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4	CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4
1	12.90	12.20	13.10	12.80	14.05	12.40	14.50	15.80	13.60	13.54	13.50
2	15.50	11.60	14.80	13.32	13.87	13.90	13.70	14.90	14.60	14.40	13.90
3	13.30	13.70	14.20	12.68	13.67	13.10	15.10	12.80	14.70	11.90	12.70
4	14.05	12.10	13.60	13.66	13.90	12.50	13.50	13.30	15.80	12.60	14.15
5	13.80	12.00	13.20	12.98	12.80	12.70	14.10	13.90	14.20	13.00	13.40
Σ	69.55	61.60	68.90	65.44	68.29	64.60	70.90	70.70	72.90	65.44	67.65
\bar{x}	13.91	12.32	13.78	13.09	13.66	12.92	14.18	14.14	14.58	13.09	13.53
SD	0.99	0.80	0.72	0.40	0.50	0.61	0.64	1.21	0.81	0.95	0.55
SEM	0.20	0.16	0.14	0.08	0.10	0.12	0.13	0.24	0.16	0.19	0.11

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hemoglobin	.070	55	.200 [*]	.985	55	.722

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Test of Homogeneity of Variances

Hemoglobin

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.931	10	44	.515

ANOVA

Hemoglobin

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	21.676	10	2.168	3.576	.002
Within Groups	26.670	44	.606		
Total	48.347	54			

Uji beda rata-rata data kadar hemoglobin

Multiple Comparisons

Hemoglobin Bonferroni

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	K CJ 0	1.59000	.49240	.129	-.1621	3.3421
	K CJ 1	.13000	.49240	1.000	-1.6221	1.8821
	K CJ 2	.82200	.49240	1.000	-.9301	2.5741
	K CJ 3	.25200	.49240	1.000	-1.5001	2.0041
	K CJ 4	.99000	.49240	1.000	-.7621	2.7421
	D CJ 0	-.27000	.49240	1.000	-2.0221	1.4821
	D CJ 1	-.23000	.49240	1.000	-1.9821	1.5221
	D CJ 2	-.67000	.49240	1.000	-2.4221	1.0821
	D CJ 3	.82200	.49240	1.000	-.9301	2.5741
	D CJ 4	.38000	.49240	1.000	-1.3721	2.1321
K CJ 0	K CJ 1	-1.46000	.49240	.268	-3.2121	.2921
	K CJ 2	-.76800	.49240	1.000	-2.5201	.9841
	K CJ 3	-1.33800	.49240	.516	-3.0901	.4141
	K CJ 4	-.60000	.49240	1.000	-2.3521	1.1521
	D CJ 0	-1.86000*	.49240	.026	-3.6121	-.1079
	D CJ 1	-1.82000*	.49240	.033	-3.5721	-.0679
	D CJ 2	-2.26000*	.49240	.002	-4.0121	-.5079
	D CJ 3	-.76800	.49240	1.000	-2.5201	.9841
	D CJ 4	-1.21000	.49240	.990	-2.9621	.5421
K CJ 1	K CJ 2	.69200	.49240	1.000	-1.0601	2.4441
	K CJ 3	.12200	.49240	1.000	-1.6301	1.8741
	K CJ 4	.86000	.49240	1.000	-.8921	2.6121
	D CJ 0	-.40000	.49240	1.000	-2.1521	1.3521
	D CJ 1	-.36000	.49240	1.000	-2.1121	1.3921
	D CJ 2	-.80000	.49240	1.000	-2.5521	.9521
	D CJ 3	.69200	.49240	1.000	-1.0601	2.4441
	D CJ 4	.25000	.49240	1.000	-1.5021	2.0021
K CJ 2	K CJ 3	-.57000	.49240	1.000	-2.3221	1.1821
	K CJ 4	.16800	.49240	1.000	-1.5841	1.9201
	D CJ 0	-1.09200	.49240	1.000	-2.8441	.6601
	D CJ 1	-1.05200	.49240	1.000	-2.8041	.7001
	D CJ 2	-1.49200	.49240	.225	-3.2441	.2601
	D CJ 3	.00000	.49240	1.000	-1.7521	1.7521
	D CJ 4	-.44200	.49240	1.000	-2.1941	1.3101

(sambungan) uji beda rata-rata data kadar hemoglobin

Multiple Comparisons

Hemoglobin Bonferroni

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K CJ 3	K CJ 4	.73800	.49240	1.000	-1.0141	2.4901
	D CJ 0	-.52200	.49240	1.000	-2.2741	1.2301
	D CJ 1	-.48200	.49240	1.000	-2.2341	1.2701
	D CJ 2	-.92200	.49240	1.000	-2.6741	.8301
	D CJ 3	.57000	.49240	1.000	-1.1821	2.3221
	D CJ 4	.12800	.49240	1.000	-1.6241	1.8801
K CJ 4	D CJ 0	-1.26000	.49240	.771	-3.0121	.4921
	D CJ 1	-1.22000	.49240	.942	-2.9721	.5321
	D CJ 2	-1.66000	.49240	.086	-3.4121	.0921
	D CJ 3	-.16800	.49240	1.000	-1.9201	1.5841
	D CJ 4	-.61000	.49240	1.000	-2.3621	1.1421
D CJ 0	D CJ 1	.04000	.49240	1.000	-1.7121	1.7921
	D CJ 2	-.40000	.49240	1.000	-2.1521	1.3521
	D CJ 3	1.09200	.49240	1.000	-.6601	2.8441
	D CJ 4	.65000	.49240	1.000	-1.1021	2.4021
D CJ 1	D CJ 2	-.44000	.49240	1.000	-2.1921	1.3121
	D CJ 3	1.05200	.49240	1.000	-.7001	2.8041
	D CJ 4	.61000	.49240	1.000	-1.1421	2.3621
D CJ 2	D CJ 3	1.49200	.49240	.225	-.2601	3.2441
	D CJ 4	1.05000	.49240	1.000	-.7021	2.8021
D CJ 3	D CJ 4	-.44200	.49240	1.000	-2.1941	1.3101

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 8. Data nilai hematokrit

No.	Kontrol	Kastrasi					DMPA (1,25 mg)				
		CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4	CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4
1	37.90	36.90	38.20	36.00	38.28	37.40	43.40	44.40	39.30	39.65	39.40
2	43.50	33.50	45.90	35.28	36.89	41.80	44.50	43.70	45.50	41.50	41.50
3	37.50	37.40	42.90	36.67	36.45	39.30	45.20	38.40	41.60	34.70	39.10
4	39.10	35.00	39.40	37.68	42.20	38.00	41.30	39.20	45.70	36.30	38.60
5	39.80	35.00	37.80	38.46	39.20	36.70	39.20	39.10	47.80	38.20	38.30
Σ	197.80	177.80	204.20	184.09	193.02	193.20	213.60	204.80	219.90	190.35	196.90
\bar{x}	39.56	35.56	40.84	36.82	38.60	38.64	42.72	40.96	43.98	38.07	39.38
SD	2.39	1.59	3.47	1.27	2.29	2.01	2.46	2.85	3.44	2.68	1.26
SEM	0.48	0.32	0.69	0.25	0.46	0.40	0.49	0.57	0.69	0.54	0.25

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hematokrit	.174	55	.000	.952	55	.027

a. Lilliefors Significance Correction

Uji normalitas data setelah ditransformasikan dengan 1/x

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
trans_ht	.143	55	.007	.973	55	.256

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

trans_ht

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.222	10	44	.304

ANOVA

trans_ht

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.000	10	.000	5.340	.000
Within Groups	.000	44	.000		
Total	.000	54			

Uji beda rata-rata data nilai hematokrit

Multiple Comparisons

trans_ht
Bonferroni

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	K CJ 0	-.00282	.00095	.263	-.0062	.0006
	K CJ 1	.00073	.00095	1.000	-.0026	.0041
	K CJ 2	-.00184	.00095	1.000	-.0052	.0015
	K CJ 3	-.00063	.00095	1.000	-.0040	.0027
	K CJ 4	-.00059	.00095	1.000	-.0040	.0028
	D CJ 0	.00188	.00095	1.000	-.0015	.0052
	D CJ 1	.00084	.00095	1.000	-.0025	.0042
	D CJ 2	.00250	.00095	.641	-.0009	.0059
	D CJ 3	-.00102	.00095	1.000	-.0044	.0023
	D CJ 4	-.00007	.00095	1.000	-.0034	.0033
K CJ 0	K CJ 1	.00354*	.00095	.029	.0002	.0069
	K CJ 2	.00098	.00095	1.000	-.0024	.0044
	K CJ 3	.00219	.00095	1.000	-.0012	.0056
	K CJ 4	.00223	.00095	1.000	-.0011	.0056
	D CJ 0	.00469*	.00095	.001	.0013	.0081
	D CJ 1	.00366*	.00095	.020	.0003	.0070
	D CJ 2	.00531*	.00095	.000	.0019	.0087
	D CJ 3	.00179	.00095	1.000	-.0016	.0052
D CJ 4	.00275	.00095	.316	-.0006	.0061	
K CJ 1	K CJ 2	-.00256	.00095	.532	-.0059	.0008
	K CJ 3	-.00135	.00095	1.000	-.0047	.0020
	K CJ 4	-.00131	.00095	1.000	-.0047	.0021
	D CJ 0	.00115	.00095	1.000	-.0022	.0045
	D CJ 1	.00012	.00095	1.000	-.0033	.0035
	D CJ 2	.00177	.00095	1.000	-.0016	.0051
	D CJ 3	-.00175	.00095	1.000	-.0051	.0016
	D CJ 4	-.00079	.00095	1.000	-.0042	.0026
K CJ 2	K CJ 3	.00121	.00095	1.000	-.0022	.0046
	K CJ 4	.00125	.00095	1.000	-.0021	.0046
	D CJ 0	.00371*	.00095	.017	.0003	.0071
	D CJ 1	.00268	.00095	.387	-.0007	.0061
	D CJ 2	.00433*	.00095	.002	.0010	.0077
	D CJ 3	.00081	.00095	1.000	-.0026	.0042
	D CJ 4	.00177	.00095	1.000	-.0016	.0051

(sambungan) uji beda rata-rata nilai hematokrit

Multiple Comparisons

trans_ht
Bonferroni

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K CJ 3	K CJ 4	.00004	.00095	1.000	-.0033	.0034
	D CJ 0	.00250	.00095	.629	-.0009	.0059
	D CJ 1	.00147	.00095	1.000	-.0019	.0048
	D CJ 2	.00312	.00095	.108	-.0003	.0065
	D CJ 3	-.00040	.00095	1.000	-.0038	.0030
	D CJ 4	.00056	.00095	1.000	-.0028	.0039
K CJ 4	D CJ 0	.00246	.00095	.701	-.0009	.0058
	D CJ 1	.00143	.00095	1.000	-.0019	.0048
	D CJ 2	.00308	.00095	.122	-.0003	.0065
	D CJ 3	-.00044	.00095	1.000	-.0038	.0029
	D CJ 4	.00052	.00095	1.000	-.0029	.0039
D CJ 0	D CJ 1	-.00103	.00095	1.000	-.0044	.0023
	D CJ 2	.00062	.00095	1.000	-.0028	.0040
	D CJ 3	-.00290	.00095	.207	-.0063	.0005
	D CJ 4	-.00194	.00095	1.000	-.0053	.0014
D CJ 1	D CJ 2	.00165	.00095	1.000	-.0017	.0050
	D CJ 3	-.00187	.00095	1.000	-.0052	.0015
	D CJ 4	-.00091	.00095	1.000	-.0043	.0025
D CJ 2	D CJ 3	-.00352*	.00095	.032	-.0069	-.0001
	D CJ 4	-.00256	.00095	.537	-.0059	.0008
D CJ 3	D CJ 4	.00096	.00095	1.000	-.0024	.0043

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 9. Data nilai SGPT

No.	Kontrol	Kastrasi					DMPA (1,25 mg)				
		CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4	CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4
1	30.67	35.38	30.05	31.11	28.75	34.52	45.82	32.82	26.64	35.59	22.59
2	35.16	22.37	40.06	63.08	39.43	34.74	36.02	40.92	37.93	29.62	23.44
3	24.51	43.05	54.56	33.24	48.16	39.43	24.72	40.28	30.26	31.97	28.77
4	32.82	25.15	36.87	31.33	44.11	30.26	33.46	41.13	32.18	33.88	30.47
5	44.54	30.26	21.10	34.10	49.02	34.95	38.15	60.53	20.46	23.23	22.80
Σ	167.70	156.21	182.64	192.86	209.47	173.90	178.17	215.68	147.47	154.29	128.07
\bar{x}	33.54	31.24	36.53	38.57	41.89	34.78	35.63	43.14	29.49	30.86	25.61
SD	7.31	8.27	12.43	13.76	8.27	3.25	7.65	10.32	6.49	4.81	3.72
SEM	1.46	1.65	2.49	2.75	1.65	0.65	1.53	2.06	1.30	0.96	0.74

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SGPT	.114	55	.070	.935	55	.005

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

SGPT

Levene Statistic	df1	Df2	Sig.
1.064	10	44	.409

ANOVA

SGPT

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1399.197	10	139.920	1.951	.063
Within Groups	3154.808	44	71.700		
Total	4554.006	54			

Lampiran 10. Data nilai SGOT

No.	Kontrol	Kastrasi					DMPA (1,25 mg)				
		CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4	CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4
1	68.20	112.90	75.23	70.97	73.53	84.18	61.17	79.71	62.66	76.30	84.61
2	77.15	102.30	100.80	101.60	113.10	76.08	71.18	73.31	69.69	108.00	66.49
3	63.51	104.00	115.30	56.69	91.86	73.31	70.33	79.49	64.36	91.22	64.36
4	62.44	77.15	82.05	63.72	92.92	70.76	64.58	86.74	70.76	68.62	83.76
5	93.14	121.00	77.58	68.20	131.20	65.82	68.84	82.69	81.84	73.10	69.48
Σ	364.44	517.35	450.96	361.18	502.61	370.15	336.10	401.94	349.31	417.24	368.70
\bar{x}	72.89	103.47	90.19	72.24	100.52	74.03	67.22	80.39	69.86	83.45	73.74
SD	12.72	16.51	17.26	17.28	22.14	6.82	4.23	4.92	7.52	16.13	9.71
SEM	2.54	3.30	3.45	3.46	4.43	1.36	0.85	0.98	1.50	3.23	1.94

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SGOT	.155	55	.002	.894	55	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Uji normalitas data nilai SGOT setelah transformasikan data dengan 1/x

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
trans_sgot	.094	55	.200 [*]	.968	55	.157

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Test of Homogeneity of Variances

trans_sgot

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.114	10	44	.373

ANOVA

trans_sgot

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.000	10	.000	4.210	.000
Within Groups	.000	44	.000		
Total	.000	54			

Uji beda rata-rata data nilai SGOT

Multiple Comparisons

trans_sgot
Bonferroni

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	K CJ 0	.00413	.00118	.061	.0000	.0083
	K CJ 1	.00263	.00118	1.000	-.0016	.0068
	K CJ 2	-.00036	.00118	1.000	-.0046	.0039
	K CJ 3	.00368	.00118	.180	-.0005	.0079
	K CJ 4	.00043	.00118	1.000	-.0038	.0046
	D CJ 0	-.00090	.00118	1.000	-.0051	.0033
	D CJ 1	.00155	.00118	1.000	-.0027	.0058
	D CJ 2	-.00042	.00118	1.000	-.0046	.0038
	D CJ 3	.00171	.00118	1.000	-.0025	.0059
	D CJ 4	.00028	.00118	1.000	-.0039	.0045
K CJ 0	K CJ 1	-.00150	.00118	1.000	-.0057	.0027
	K CJ 2	-.00449*	.00118	.025	-.0087	-.0003
	K CJ 3	-.00045	.00118	1.000	-.0047	.0038
	K CJ 4	-.00370	.00118	.171	-.0079	.0005
	D CJ 0	-.00503*	.00118	.006	-.0092	-.0008
	D CJ 1	-.00258	.00118	1.000	-.0068	.0016
	D CJ 2	-.00454*	.00118	.022	-.0088	-.0003
	D CJ 3	-.00242	.00118	1.000	-.0066	.0018
D CJ 4	-.00385	.00118	.121	-.0081	.0004	
K CJ 1	K CJ 2	-.00299	.00118	.832	-.0072	.0012
	K CJ 3	.00105	.00118	1.000	-.0032	.0053
	K CJ 4	-.00221	.00118	1.000	-.0064	.0020
	D CJ 0	-.00353	.00118	.255	-.0077	.0007
	D CJ 1	-.00108	.00118	1.000	-.0053	.0031
	D CJ 2	-.00305	.00118	.743	-.0073	.0012
	D CJ 3	-.00092	.00118	1.000	-.0051	.0033
	D CJ 4	-.00235	.00118	1.000	-.0066	.0019
K CJ 2	K CJ 3	.00404	.00118	.076	-.0002	.0083
	K CJ 4	.00079	.00118	1.000	-.0034	.0050
	D CJ 0	-.00054	.00118	1.000	-.0048	.0037
	D CJ 1	.00191	.00118	1.000	-.0023	.0061
	D CJ 2	-.00005	.00118	1.000	-.0043	.0042
	D CJ 3	.00207	.00118	1.000	-.0021	.0063
	D CJ 4	.00064	.00118	1.000	-.0036	.0049

(sambungan) uji beda rata-rata data nilai SGOT

Multiple Comparisons

trans_sgot
Bonferroni

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K CJ 3	K CJ 4	-.00326	.00118	.474	-.0075	.0010
	D CJ 0	-.00458*	.00118	.020	-.0088	-.0004
	D CJ 1	-.00214	.00118	1.000	-.0063	.0021
	D CJ 2	-.00410	.00118	.066	-.0083	.0001
	D CJ 3	-.00197	.00118	1.000	-.0062	.0022
	D CJ 4	-.00340	.00118	.341	-.0076	.0008
K CJ 4	D CJ 0	-.00133	.00118	1.000	-.0055	.0029
	D CJ 1	.00112	.00118	1.000	-.0031	.0053
	D CJ 2	-.00084	.00118	1.000	-.0051	.0034
	D CJ 3	.00128	.00118	1.000	-.0029	.0055
	D CJ 4	-.00015	.00118	1.000	-.0044	.0041
D CJ 0	D CJ 1	.00245	.00118	1.000	-.0018	.0067
	D CJ 2	.00049	.00118	1.000	-.0037	.0047
	D CJ 3	.00261	.00118	1.000	-.0016	.0068
	D CJ 4	.00118	.00118	1.000	-.0030	.0054
D CJ 1	D CJ 2	-.00196	.00118	1.000	-.0062	.0023
	D CJ 3	.00016	.00118	1.000	-.0041	.0044
	D CJ 4	-.00127	.00118	1.000	-.0055	.0029
D CJ 2	D CJ 3	.00212	.00118	1.000	-.0021	.0063
	D CJ 4	.00069	.00118	1.000	-.0035	.0049
D CJ 3	D CJ 4	-.00143	.00118	1.000	-.0056	.0028

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 11. Data nilai kolesterol total

No.	Kontrol	Kastrasi					DMPA (1,25 mg)				
		CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4	CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4
1	63.47	61.07	65.86	70.06	68.08	81.43	59.88	52.69	55.68	64.67	68.26
2	58.08	55.09	85.62	77.24	62.27	62.27	68.26	55.70	44.71	54.49	76.04
3	50.50	56.28	62.27	76.46	77.24	77.84	68.26	52.70	65.86	77.24	68.08
4	59.28	55.09	78.44	59.88	63.89	86.82	67.06	50.89	49.10	61.07	67.48
5	58.09	66.46	53.29	63.47	57.48	97.10	88.62	59.28	59.88	64.68	64.24
Σ	289.42	293.99	345.48	347.11	328.96	405.46	352.08	271.26	275.23	322.15	344.10
\bar{x}	57.88	58.80	69.10	69.42	65.79	81.09	70.42	54.25	55.05	64.43	68.82
SD	4.68	4.94	12.92	7.71	7.44	12.79	10.76	3.30	8.41	8.28	4.35
SEM	0.94	0.99	2.58	1.54	1.49	2.56	2.15	0.66	1.68	1.66	0.87

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kolesterol total	.145	55	.005	.954	55	.036

a. Lilliefors Significance Correction

Uji normalitas data nilai kolesterol total setelah ditransformasikan dengan $1/x$ **Tests of Normality**

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
trans_kolesterol_total	.088	55	.200 [*]	.991	55	.945

a. Lilliefors Significance Correction

* . This is a lower bound of the true significance.

Test of Homogeneity of Variances

trans_t_cho

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.127	10	44	.365

ANOVA

trans_t_cho

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.000	10	.000	4.820	.000
Within Groups	.000	44	.000		
Total	.000	54			

Uji beda rata-rata data nilai kolesterol total

Multiple Comparisons

trans_t_cho
Bonferroni

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	K CJ 0	.00027	.00120	1.000	-.0040	.0046
	K CJ 1	.00248	.00120	1.000	-.0018	.0068
	K CJ 2	.00282	.00120	1.000	-.0015	.0071
	K CJ 3	.00202	.00120	1.000	-.0023	.0063
	K CJ 4	.00477*	.00120	.015	.0005	.0091
	D CJ 0	.00293	.00120	1.000	-.0014	.0072
	D CJ 1	-.00111	.00120	1.000	-.0054	.0032
	D CJ 2	-.00114	.00120	1.000	-.0054	.0031
	D CJ 3	.00165	.00120	1.000	-.0026	.0059
	D CJ 4	.00280	.00120	1.000	-.0015	.0071
K CJ 0	K CJ 1	.00221	.00120	1.000	-.0021	.0065
	K CJ 2	.00255	.00120	1.000	-.0017	.0068
	K CJ 3	.00175	.00120	1.000	-.0025	.0060
	K CJ 4	.00450*	.00120	.029	.0002	.0088
	D CJ 0	.00266	.00120	1.000	-.0016	.0069
	D CJ 1	-.00139	.00120	1.000	-.0057	.0029
	D CJ 2	-.00142	.00120	1.000	-.0057	.0029
	D CJ 3	.00138	.00120	1.000	-.0029	.0057
K CJ 1	D CJ 4	.00252	.00120	1.000	-.0018	.0068
	K CJ 2	.00034	.00120	1.000	-.0039	.0046
	K CJ 3	-.00046	.00120	1.000	-.0047	.0038
	K CJ 4	.00229	.00120	1.000	-.0020	.0066
	D CJ 0	.00045	.00120	1.000	-.0038	.0047
	D CJ 1	-.00360	.00120	.251	-.0079	.0007
	D CJ 2	-.00363	.00120	.235	-.0079	.0007
	D CJ 3	-.00083	.00120	1.000	-.0051	.0035
K CJ 2	D CJ 4	.00031	.00120	1.000	-.0040	.0046
	K CJ 3	-.00080	.00120	1.000	-.0051	.0035
	K CJ 4	.00195	.00120	1.000	-.0023	.0062
	D CJ 0	.00011	.00120	1.000	-.0042	.0044
	D CJ 1	-.00393	.00120	.116	-.0082	.0003
	D CJ 2	-.00396	.00120	.108	-.0082	.0003
	D CJ 3	-.00117	.00120	1.000	-.0055	.0031
D CJ 4	-.00002	.00120	1.000	-.0043	.0043	

(sambungan) uji beda rata-rata data nilai kolesterol total

Multiple Comparisons

trans_t_cho
Bonferroni

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K CJ 3	K CJ 4	.00275	.00120	1.000	-.0015	.0070
	D CJ 0	.00091	.00120	1.000	-.0034	.0052
	D CJ 1	-.00314	.00120	.686	-.0074	.0011
	D CJ 2	-.00317	.00120	.644	-.0075	.0011
	D CJ 3	-.00037	.00120	1.000	-.0047	.0039
	D CJ 4	.00077	.00120	1.000	-.0035	.0051
K CJ 4	D CJ 0	-.00184	.00120	1.000	-.0061	.0024
	D CJ 1	-.00588*	.00120	.001	-.0102	-.0016
	D CJ 2	-.00591*	.00120	.001	-.0102	-.0016
	D CJ 3	-.00312	.00120	.712	-.0074	.0012
	D CJ 4	-.00197	.00120	1.000	-.0063	.0023
D CJ 0	D CJ 1	-.00405	.00120	.089	-.0083	.0002
	D CJ 2	-.00408	.00120	.083	-.0084	.0002
	D CJ 3	-.00128	.00120	1.000	-.0056	.0030
	D CJ 4	-.00014	.00120	1.000	-.0044	.0041
D CJ 1	D CJ 2	-.00003	.00120	1.000	-.0043	.0043
	D CJ 3	.00277	.00120	1.000	-.0015	.0070
	D CJ 4	.00391	.00120	.122	-.0004	.0082
D CJ 2	D CJ 3	.00280	.00120	1.000	-.0015	.0071
	D CJ 4	.00394	.00120	.114	-.0003	.0082
D CJ 3	D CJ 4	.00114	.00120	1.000	-.0031	.0054

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 12. Data nilai trigliserida

No.	Kontrol	Kastrasi						DMPA			
		CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4	CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4
1	67.57	68.25	112.40	84.64	103.00	98.97	34.13	39.39	63.48	53.24	108.00
2	63.48	55.29	70.51	98.97	106.40	83.95	37.54	57.08	49.82	57.33	97.61
3	62.79	99.80	48.90	118.00	88.73	81.91	45.04	50.51	57.33	83.27	101.20
4	70.30	81.91	92.83	83.51	104.16	49.59	47.78	51.87	47.78	67.57	88.73
5	66.89	68.25	45.73	71.67	62.11	65.52	78.49	77.37	46.41	75.08	97.10
Σ	331.03	373.50	370.37	456.79	464.40	379.94	242.98	276.22	264.82	336.49	492.64
\bar{x}	66.21	74.70	74.07	91.36	92.88	75.99	48.60	55.24	52.96	67.30	98.53
SD	3.09	16.90	28.59	17.76	18.55	18.93	17.60	13.95	7.23	12.38	7.00
SEM	0.62	3.38	5.72	3.55	3.71	3.79	3.52	2.79	1.45	2.48	1.40

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Trigliserida	.089	55	.200*	.965	55	.109

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Test of Homogeneity of Variances

Trigliserida

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.196	10	44	.036

Uji homogenitas data nilai trigliserida setelah ditransformasikan dengan \sqrt{x}

Test of Homogeneity of Variances

trans_trigly

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.939	10	44	.065

ANOVA

trans_trigly

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	49.120	10	4.912	5.393	.000
Within Groups	40.074	44	.911		
Total	89.194	54			

Uji beda rata-rata data nilai trigliserida

Multiple Comparisons

trans_trigly Bonferroni

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	K CJ 0	-.46483	.60358	1.000	-2.6125	1.6828
	K CJ 1	-.34286	.60358	1.000	-2.4905	1.8048
	K CJ 2	-1.38813	.60358	1.000	-3.5358	.7595
	K CJ 3	-1.45915	.60358	1.000	-3.6068	.6885
	K CJ 4	-.52460	.60358	1.000	-2.6723	1.6231
	D CJ 0	1.24453	.60358	1.000	-.9031	3.3922
	D CJ 1	.74765	.60358	1.000	-1.4000	2.8953
	D CJ 2	.87049	.60358	1.000	-1.2772	3.0182
	D CJ 3	-.04075	.60358	1.000	-2.1884	2.1069
	D CJ 4	-1.78616	.60358	.272	-3.9338	.3615
K CJ 0	K CJ 1	.12197	.60358	1.000	-2.0257	2.2696
	K CJ 2	-.92330	.60358	1.000	-3.0710	1.2244
	K CJ 3	-.99432	.60358	1.000	-3.1420	1.1533
	K CJ 4	-.05976	.60358	1.000	-2.2074	2.0879
	D CJ 0	1.70936	.60358	.382	-.4383	3.8570
	D CJ 1	1.21249	.60358	1.000	-.9352	3.3601
	D CJ 2	1.33533	.60358	1.000	-.8123	3.4830
	D CJ 3	.42408	.60358	1.000	-1.7236	2.5717
	D CJ 4	-1.32133	.60358	1.000	-3.4690	.8263
K CJ 1	K CJ 2	-1.04527	.60358	1.000	-3.1929	1.1024
	K CJ 3	-1.11629	.60358	1.000	-3.2640	1.0314
	K CJ 4	-.18173	.60358	1.000	-2.3294	1.9659
	D CJ 0	1.58739	.60358	.645	-.5603	3.7351
	D CJ 1	1.09051	.60358	1.000	-1.0571	3.2382
	D CJ 2	1.21336	.60358	1.000	-.9343	3.3610
	D CJ 3	.30211	.60358	1.000	-1.8456	2.4498
	D CJ 4	-1.44330	.60358	1.000	-3.5910	.7044
K CJ 2	K CJ 3	-.07102	.60358	1.000	-2.2187	2.0766
	K CJ 4	.86354	.60358	1.000	-1.2841	3.0112
	D CJ 0	2.63266*	.60358	.004	.4850	4.7803
	D CJ 1	2.13578	.60358	.053	-.0119	4.2834
	D CJ 2	2.25863*	.60358	.029	.1110	4.4063
	D CJ 3	1.34738	.60358	1.000	-.8003	3.4950
	D CJ 4	-.39803	.60358	1.000	-2.5457	1.7496

(sambungan) uji beda rata-rata data nilai trigliserida

Multiple Comparisons

trans_trigly Bonferroni

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K CJ 3	K CJ 4	.93456	.60358	1.000	-1.2131	3.0822
	D CJ 0	2.70369*	.60358	.003	.5560	4.8513
	D CJ 1	2.20681*	.60358	.037	.0591	4.3545
	D CJ 2	2.32965*	.60358	.020	.1820	4.4773
	D CJ 3	1.41840	.60358	1.000	-.7293	3.5661
	D CJ 4	-.32701	.60358	1.000	-2.4747	1.8207
K CJ 4	D CJ 0	1.76913	.60358	.294	-.3785	3.9168
	D CJ 1	1.27225	.60358	1.000	-.8754	3.4199
	D CJ 2	1.39509	.60358	1.000	-.7526	3.5427
	D CJ 3	.48384	.60358	1.000	-1.6638	2.6315
	D CJ 4	-1.26157	.60358	1.000	-3.4092	.8861
D CJ 0	D CJ 1	-.49688	.60358	1.000	-2.6445	1.6508
	D CJ 2	-.37404	.60358	1.000	-2.5217	1.7736
	D CJ 3	-1.28528	.60358	1.000	-3.4329	.8624
	D CJ 4	-3.03069*	.60358	.000	-5.1784	-.8830
D CJ 1	D CJ 2	.12284	.60358	1.000	-2.0248	2.2705
	D CJ 3	-.78840	.60358	1.000	-2.9361	1.3593
	D CJ 4	-2.53382*	.60358	.007	-4.6815	-.3862
D CJ 2	D CJ 3	-.91124	.60358	1.000	-3.0589	1.2364
	D CJ 4	-2.65666*	.60358	.004	-4.8043	-.5090
D CJ 3	D CJ 4	-1.74541	.60358	.326	-3.8931	.4022

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 13. Data nilai HDL

No.	Kontrol	Kastrasi					DMPA				
		CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4	CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4
1	31.84	27.02	28.15	30.40	29.58	34.63	30.54	27.41	29.29	30.05	31.44
2	28.14	30.51	30.11	36.21	28.50	28.95	29.48	29.18	24.11	28.67	34.84
3	22.74	24.49	31.06	31.64	36.26	33.28	37.33	28.12	33.08	41.44	27.23
4	29.15	28.14	32.33	30.34	28.78	42.25	33.65	26.21	26.02	30.62	29.64
5	29.47	29.23	26.15	34.39	27.48	38.25	34.87	28.53	27.34	28.12	28.80
Σ	141.34	139.39	147.80	162.98	150.60	177.36	165.87	139.45	139.84	158.90	151.95
\bar{x}	28.27	27.88	29.56	32.60	30.12	35.47	33.17	27.89	27.97	31.78	30.39
SD	3.37	2.29	2.44	2.60	3.51	5.04	3.20	1.14	3.43	5.49	2.91
SEM	0.67	0.46	0.49	0.52	0.70	1.01	0.64	0.23	0.69	1.10	0.58

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
HDL	.157	55	.002	.934	55	.005

a. Lilliefors Significance Correction

Uji normalitas data nilai HDL setelah ditransformasikan dengan 1/x

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
trans_hdl	.107	55	.179	.978	55	.415

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

trans_hdl

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.500	10	44	.881

ANOVA

trans_hdl

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.000	10	.000	2.745	.936
Within Groups	.001	44	.000		
Total	.001	54			

Lampiran 14. Data nilai LDL

No.	Kontrol	Kastrasi					DMPA				
		CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4	CJ 0	CJ 1	CJ 2	CJ 3	CJ 4
1	18.12	20.40	13.23	22.73	17.90	27.01	22.51	17.40	13.69	23.97	15.22
2	17.24	13.52	41.41	21.24	12.49	16.53	31.27	15.10	10.64	14.35	21.68
3	15.20	11.83	21.43	21.22	23.23	28.18	21.92	14.48	21.31	19.15	20.61
4	16.07	10.57	27.54	12.84	14.28	34.65	23.85	14.31	13.52	16.94	20.09
5	15.24	23.58	17.99	14.75	17.58	45.75	38.05	15.28	23.26	21.54	16.02
Σ	81.87	79.90	121.60	92.78	85.48	152.12	137.60	76.57	82.42	95.95	93.62
\bar{x}	16.37	15.98	24.32	18.56	17.10	30.42	27.52	15.31	16.48	19.19	18.72
SD	1.28	5.70	10.88	4.44	4.11	10.75	6.98	1.24	5.48	3.77	2.90
SEM	0.26	1.14	2.18	0.89	0.82	2.15	1.40	0.25	1.10	0.75	0.58

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
LDL	.150	55	.004	.860	55	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Uji normalitas data nilai LDL setelah ditransformasikan dengan $1/\sqrt{x}$

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
trans_ldl1	.082	55	.200 [*]	.984	55	.674

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Test of Homogeneity of Variances

trans_ldl

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.324	10	44	.027

Uji Kruskal Wallis data nilai LDL

Test Statistics^{a,b}

	trans_ldl
Chi-Square	20.848
df	10
Asymp. Sig.	.022

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok

Uji beda rata-rata Mann Whitney data nilai LDL

Perlakuan	Signifikansi	Keterangan	
Kontrol	K CJ 0	0,602	Tidak signifikan
	K CJ 1	0,175	Tidak signifikan
	K CJ 2	0,602	Tidak signifikan
	K CJ 3	0,917	Tidak signifikan
	K CJ 4	0,028*	Signifikan
	D CJ 0	0,009*	Signifikan
	D CJ 1	0,175	Tidak signifikan
	D CJ 2	0,602	Tidak signifikan
	D CJ 3	0,251	Tidak signifikan
	D CJ 4	0,251	Tidak signifikan
K CJ 0	K CJ 1	0,175	Tidak signifikan
	K CJ 2	0,347	Tidak signifikan
	K CJ 3	0,602	Tidak signifikan
	K CJ 4	0,028*	Signifikan
	D CJ 0	0,028*	Signifikan
	D CJ 1	0,602	Tidak signifikan
	D CJ 2	0,675	Tidak signifikan
	D CJ 3	0,251	Tidak signifikan
	D CJ 4	0,347	Tidak signifikan
K CJ 1	K CJ 2	0,347	Tidak signifikan
	K CJ 3	0,175	Tidak signifikan
	K CJ 4	0,347	Tidak signifikan
	D CJ 0	0,347	Tidak signifikan
	D CJ 1	0,117	Tidak signifikan
	D CJ 2	0,251	Tidak signifikan
	D CJ 3	0,602	Tidak signifikan
	D CJ 4	0,465	Tidak signifikan
K CJ 2	K CJ 3	0,602	Tidak signifikan
	K CJ 4	0,047*	Signifikan
	D CJ 0	0,028*	Signifikan
	D CJ 1	0,347	Tidak signifikan
	D CJ 2	0,754	Tidak signifikan
	D CJ 3	0,754	Tidak signifikan
	D CJ 4	0,917	Tidak signifikan
K CJ 3	K CJ 4	0,047*	Signifikan
	D CJ 0	0,028*	Signifikan
	D CJ 1	0,602	Tidak signifikan
	D CJ 2	0,754	Tidak signifikan
	D CJ 3	0,347	Tidak signifikan
	D CJ 4	0,465	Tidak signifikan
K CJ 4	D CJ 0	0,602	Tidak signifikan
	D CJ 1	0,016*	Signifikan
	D CJ 2	0,028*	Signifikan
	D CJ 3	0,076	Tidak signifikan
	D CJ 4	0,047	Tidak signifikan
D CJ 0	D CJ 1	0,009*	Signifikan
	D CJ 2	0,028*	Signifikan
	D CJ 3	0,047*	Signifikan
	D CJ 4	0,009*	Signifikan

(sambungan) uji beda rata-rata Mann Whitney data nilai LDL

Perlakuan		Signifikansi	Keterangan
D CJ 1	D CJ 2	0,602	Tidak signifikan
	D CJ 3	0,117	Tidak signifikan
	D CJ 4	0,047*	Signifikan
D CJ 2	D CJ 3	0,251	Tidak signifikan
	D CJ 4	0,465	Tidak signifikan
D CJ 3	D CJ 4	0,917	Tidak signifikan

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.



DRAFT ARTIKEL

**PENGARUH KOMBINASI DOSIS MINIMAL DEPOT MEDROKSIPROGESTERON
ASETAT DAN EKSTRAK CABE JAWA TERHADAP PENURUNAN KONSENTRASI
SPERMATOZOA SERTA PENINGKATAN KADAR HORMON TESTOSTERON TIKUS**

Nukman Moeloek*, Yurnadi*, Yoel Asmida**

* Departemen Biologi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

** Mahasiswa Program Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Abstrak: Pengembangan kontrasepsi hormonal pria didasarkan pada penekanan gonadotropin sehingga menghambat spermatogenesis dan berdampak pada penurunan konsentrasi spermatozoa. Pemberian depot medroksiprogesteron asetat (DMPA) efektif menghambat spermatogenesis dan sekresi testosteron namun berakibat menurunnya libido dan potensi seksual. Berbagai tanaman yang dapat menstimulasi pembentukan androgen endogen telah ditemukan di dalam tanaman obat, salah satunya adalah cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.). Secara tradisional buah cabe jawa digunakan untuk obat lemah syahwat dan telah terbukti dapat meningkatkan kadar hormon testosteron darah. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa terhadap konsentrasi serta viabilitas spermatozoa vas deferens, kadar hormon testosteron darah, berat badan, hematologi, dan biokimia darah tikus (*Rattus norvegicus* L.). Metode penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap (RAL), *equal size sample* yaitu terdiri dari satu kelompok kontrol dan dua kelompok perlakuan yang menggunakan tikus jantan galur *Sprague Dawley* sebagai model. Kelompok perlakuan pertama adalah tikus kastrasi yang dicekok dengan ekstrak cabe jawa dosis 0 mg (plasebo), 0,94 mg, 1,88 mg, 2,82 mg, dan 3,76 mg. Kelompok perlakuan kedua adalah tikus yang disuntik dengan dosis 1,25 mg DMPA dan dicekok dengan ekstrak cabe jawa dosis 0 mg (plasebo), 0,94 mg, 1,88 mg, 2,82 mg, dan 3,76 mg. Penyuntikan DMPA dilakukan pada minggu ke-0 dan minggu ke-12 perlakuan, sedangkan pencokan ekstrak cabe jawa dilakukan setiap hari dimulai dari minggu ke-7 sampai minggu ke-18 perlakuan. Hasil penelitian ini adalah terjadi penurunan konsentrasi spermatozoa yang signifikan dibanding kontrol ($p < 0,05$) pada kelompok DMPA + cabe jawa (0,94 mg dan 1,88 mg). Penurunan konsentrasi spermatozoa kelompok DMPA + cabe jawa (2,82 mg dan 3,76 mg) tidak berbeda signifikan dibanding kontrol ($p > 0,05$). Terjadi penurunan viabilitas spermatozoa pada kelompok DMPA + berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Kadar hormon testosteron darah kelompok DMPA + cabe jawa 3,76 mg lebih tinggi dibanding kontrol ($p > 0,05$). Terjadi penambahan berat badan tikus yang signifikan ($p < 0,05$) antara praperlakuan dan selama perlakuan. Penyuntikan dosis minimal DMPA dan pencokan berbagai dosis ekstrak cabe jawa tidak mempengaruhi hematologi dan biokimia darah tikus. Kesimpulannya, pemberian kombinasi dosis minimal DMPA dan berbagai dosis ekstrak cabe jawa menyebabkan penekanan spermatogenesis. Terjadi peningkatan kadar hormon testosteron darah kelompok DMPA + cabe jawa 3,76 mg. Namun, dosis ekstrak cabe jawa yang diberikan belum dapat meningkatkan kadar hormon testosteron darah tikus kastrasi. Penyuntikan dosis minimal DMPA dan pencokan berbagai dosis ekstrak cabe jawa tidak mempengaruhi berat badan, dan hematologi namun, mempengaruhi biokimia darah.

Kata kunci: DMPA, cabe jawa, spermatogenesis, testosteron.

PENDAHULUAN

Jumlah penduduk Indonesia diperkirakan akan mencapai 285 juta jiwa pada tahun 2020 sampai dengan tahun 2025.¹ Untuk mengatasi ledakan jumlah penduduk tersebut, salah satu usaha yang dilakukan oleh pemerintah Indonesia adalah dengan mencanangkan program keluarga berencana (KB) bagi pasangan suami istri (pasutri) usia subur. Agar program tersebut berhasil, maka diperlukan peran serta yang aktif dari pasutri-pasutri tersebut.² Program KB sudah menjadi tanggungjawab bersama dengan kebanyakan metode membutuhkan keterlibatan pria (suami).³ Di Indonesia, keikutsertaan suami dalam program KB masih rendah sehingga pria merupakan fokus baru untuk program KB yang selama ini belum banyak diperhatikan.²

Di antara sekian banyak kontrasepsi pria yang dikembangkan, pendekatan hormonal merupakan salah satu cara yang dapat digunakan untuk aplikasi klinis. Kontrasepsi hormonal pria bekerja dengan cara menekan spermatogenesis, menghambat motilitas sperma atau mencegah transpor sperma. Tujuan kontrasepsi hormonal pria adalah untuk mengubah lingkungan endokrin di dalam tubuh sehingga menghambat proses spermatogenesis. Spermatogenesis membutuhkan kerja stimulasi dari kedua hormon gonadotropin di hipofisis yaitu *luteinizing hormone* (LH) dan *follicle stimulating hormone* (FSH). LH berperan untuk menstimulasi sel Leydig, memproduksi testosteron dan mempertahankan konsentrasi testosteron agar tetap tinggi di dalam testis yang dibutuhkan untuk spermatogenesis. Selanjutnya, FSH diketahui berperan dalam mempertahankan proses spermatogenesis secara kualitatif.⁴

Pemberian androgen (salah satunya testosteron) dapat menekan sekresi gonadotropin dan jumlah sperma pada pria normal, tetapi dengan penambahan progestin dapat meningkatkan kemanjuran dari kontrasepsi hormonal. Penambahan depot medroksiprogesteron asetat (DMPA) pada penggunaan TE secara tunggal dapat lebih menginduksi azoospermia. Selain itu, penambahan progestin dapat meningkatkan penghambatan terhadap spermatogenesis dan meminimalisir penggunaan testosteron.⁵

Penelitian Moeloek *et al.*,⁶ penyuntikan 500 mg testosteron undekanoat (TU) dengan interval 6 minggu dan 250 mg DMPA dengan interval 12 minggu pada pria Indonesia menunjukkan terjadi penurunan drastis konsentrasi spermatozoa sebesar 99,95% dengan azoospermia 80% dan oligozoospermia berat sebesar 20% dengan konsentrasi spermatozoa kurang dari 0,1 juta/mL.

Berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan, pemberian DMPA secara tunggal pada laki-laki normal akan menekan fungsi testis secara efektif sehingga menurunkan jumlah spermatozoa. Tetapi, masalah yang ditemukan adalah DMPA dapat pula menghambat sekresi testosteron intra-testikuler, sehingga kadarnya di dalam plasma darah menurun dan berakibat menurunnya libido serta mengganggu potensi seks.⁷ Hal inilah yang menyebabkan para ahli tertarik untuk mengkombinasikan progestin dengan androgen, karena androgen dapat berfungsi sebagai pengganti testosteron endogen yang hilang akibat pengaruh DMPA dan akan memperkuat penghambatan terhadap sekresi gonadotropin.⁸

Selain obat-obatan modern yang digunakan sebagai pengganti androgen, berbagai androgen di alam yang dapat dimanfaatkan antara lain terdapat dalam tanaman obat. Salah satu tanaman obat yang diduga mempunyai kandungan androgen adalah buah cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.). Secara empirik buah cabe jawa digunakan sebagai obat lemah syahwat, lambung lemah, dan peluruh keringat.⁹ Beberapa perusahaan jamu telah menggunakan buah cabe jawa sebagai campuran jamu khusus untuk pria, di antaranya adalah jamu sebat pria, jamu kuat lelaki, dan pilkita (data dari label-label bungkus jamu berbagai perusahaan). Banyaknya buah cabe jawa yang digunakan sebagai campuran jamu sekitar 10-15%¹⁰

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sa'roni *et al.*,¹⁰ infus buah cabe jawa dosis 2,1 miligram (mg) per 10 gram (g) berat badan (bb) tikus menunjukkan adanya efek androgenik dan anabolik. Penelitian yang dilakukan oleh Isnawati *et al.*,¹¹ menunjukkan bahwa ekstrak buah cabe

jawa yang diuji dengan metoda Ames tidak memperlihatkan adanya efek mutagenik sehingga aman untuk dikonsumsi. Wahjoedi *et al.*,⁹ telah meneliti ekstraksi etanol 70% buah cabe jawa terhadap efek androgenik anak ayam jantan pada dosis 3,75 mg/100 g berat badan mempunyai respon tidak berbeda nyata dengan bahan standar metiltestosteron (Andriol) dosis 500 mg/100 g berat badan. Berdasarkan hasil penelitian preklinis, diketahui bahwa ekstrak cabe jawa pada dosis 1,88 mg/100 g berat badan pada tikus percobaan merupakan dosis yang mempunyai efek androgenik paling tinggi dan terjadi peningkatan kadar hormon testosteron tikus.¹²

Berdasarkan hasil penelitian tersebut di atas, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui konsentrasi dosis minimal DMPA yang dapat menekan spermatogenesis dan dosis optimal ekstrak cabe jawa dalam meningkatkan hormon testosteron pada tikus sebagai hewan model.

METODE

Bahan dan Alat Penelitian

Tikus jantan dewasa strain Sprague-Dawley yang sehat berumur 2 bulan dengan berat badan 200-250 gram dan fertil, makanan dan minuman tikus, kandang, serbuk gergaji, botol minuman, NaCl fisiologis, DMPA (depogeston 50 mg), kit hormon testosteron, kit kimia darah, larutan George, akuabides, es serut, gelas ukur, therumo syringe 1mL dan 5 mL, improve Neubauer, alat bedah 1 set, eppendorf tube 1,5 mL, falcon tube 15 mL, Finn pipet, tip kuning, tip biru, transfer pipet, timbangan badan tikus, refrigerator, holder tikus, mikroskop, label, kalkulator, alat tulis, komputer, dan lain sebagainya.

Rancangan Percobaan

Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) dengan *equal size sample*, yang terdiri atas dua kelompok perlakuan besar serta satu kelompok kontrol tanpa perlakuan. Kelompok perlakuan pertama, tikus kastrasi dan dicekok ekstrak cabe jawa dengan dosis 0 mg (plasebo), 0,94 mg, 1,88 mg, 2,82 mg, dan 3,76 mg. Kelompok perlakuan kedua, tikus disuntik dosis minimal DMPA 1,25 mg dan dikombinasikan dengan ekstrak cabe jawa berbagai dosis yakni 0 mg (plasebo), 0,94 mg, 1,88 mg, 2,82 mg, dan 3,76 mg. Jumlah ulangan adalah 5 ekor tikus dengan 5 ekor tikus per kelompok.¹³ Desain rancangan penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Rancangan percobaan.

No.	Tikus kontrol	Tikus kastrasi					Tikus disuntik DMPA (1,25 mg)				
		C0	C1	C2	C3	C4	C0	C1	C2	C3	C4
1											
2											
3											
4											
5											

(Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg)

Perlakuan Hewan Percobaan

Cara dan dosis perlakuan

Tikus disuntik dengan DMPA sesuai dengan dosis yang telah ditetapkan, yaitu 1,25 mg. Penyuntikan dilakukan pada paha kanan atau kiri tikus. Penyuntikan dilakukan sebanyak dua kali, penyuntikan pertama dilakukan pada minggu ke-0 dan penyuntikan kedua dilakukan pada minggu ke-12. Pemberian ekstrak cabe jawa dimulai pada minggu ke-7 sesuai dengan dosis perlakuan seperti tercantum pada Tabel 1. PENCEKOKAN ekstrak cabe jawa dilakukan sampai minggu ke-18 dan jumlah ekstrak cabe jawa yang dicekok disesuaikan dengan berat badan tikus. Kemudian, tikus tetap dipelihara dan dirawat sampai minggu ke-18 untuk mengoptimalkan pengaruh androgenik dari cabe jawa pada tikus yang telah dikastrasi dan disuntik dengan DMPA.

Pengambilan Data

Setelah 6 minggu pasca penyuntikan DMPA ke-2, tikus dibius dengan aether dan dipreparasi untuk pengambilan data. Pengambilan darah dilakukan dengan menggunakan spuit terumo syringe 5 mililiter pada vena jugularis. Parameter yang diamati untuk penelitian ini antara lain adalah berat badan tikus, konsentrasi spermatozoa, viabilitas spermatozoa, kadar hormon testosteron dan kimia darah. Adapun parameter yang diamati pada kimia darah adalah eritrosit, hemoglobin, hematokrit, SGPT, SGOT, kolesterol total, trigliserida, HDL, dan LDL.

Analisis Statistik

Sampel setiap parameter dievaluasi dengan menggunakan analisis statistik berupa :

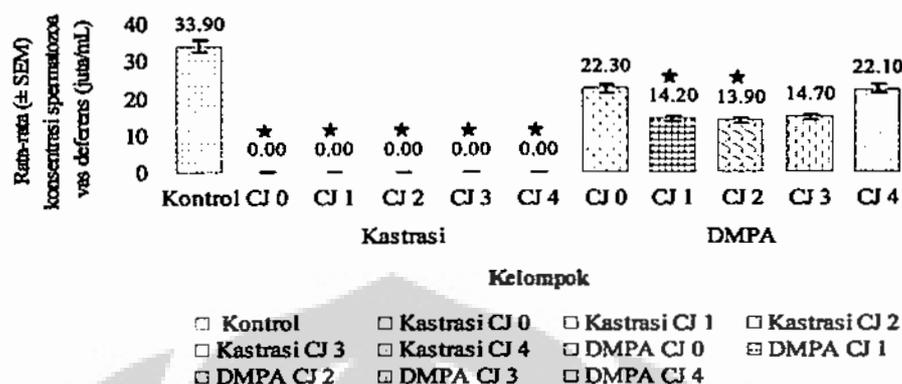
1. Uji normalitas Kolmogorov Smirnov dan uji homogenitas varians Levene.
2. Data dianalisis dengan menggunakan uji *one way* ANOVA untuk data yang berdistribusi normal dan bervarians homogen. Apabila diperoleh nilai $p < 0,05$ maka dilakukan uji Bonferroni (untuk melihat perbedaan antara dua kelompok). Untuk data yang tidak berdistribusi normal dan/atau tidak bervarians homogen (setelah dilakukan transformasi data) maka dilakukan uji non parametrik Kruskal Wallis. Apabila diperoleh nilai $p < 0,05$, maka digunakan analisis *post hoc* uji Mann-Whitney.¹⁴

HASIL

1. Konsentrasi Spermatozoa Vas Deferens

Gambar 1 menampilkan grafik penghitungan rata-rata konsentrasi spermatozoa vas deferens. Hasil penghitungan uji normalitas menunjukkan bahwa data konsentrasi spermatozoa vas deferens tidak berdistribusi normal ($p=0,000$). Setelah dilakukan transformasi data dengan $1/\sqrt{x}$, maka diperoleh data yang berdistribusi normal. Dari uji homogenitas diketahui bahwa data konsentrasi spermatozoa vas deferens bervarians homogen. Pada uji *one way* ANOVA, diperoleh nilai $p=0,016$. Berdasarkan hasil uji Bonferroni didapatkan kelompok DMPA + cabe jawa 0,94 mg (CJ 1) dan DMPA + cabe jawa 1,88 mg (CJ 2) mempunyai konsentrasi spermatozoa vas deferens

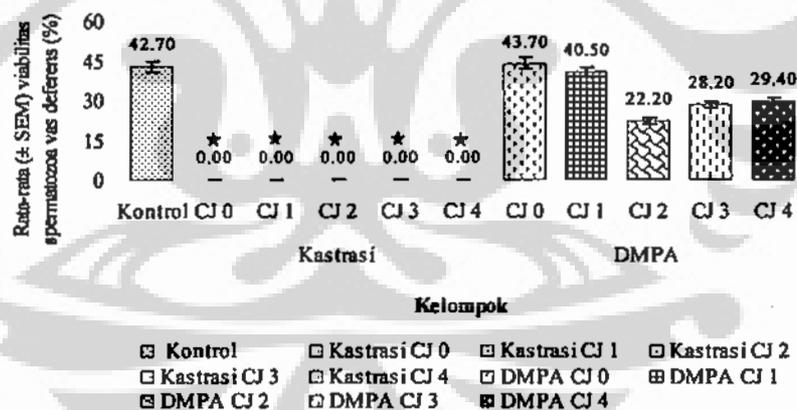
yang lebih rendah secara signifikan dibanding kelompok kontrol. Nilai *significancy* yang diperoleh untuk kedua kelompok tersebut berturut-turut adalah 0,046 dan 0,034.



Gambar 1. Rata-rata konsentrasi spermatozoa vas deferens tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencokan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg. ★ $P < 0,05$ kontrol vs perlakuan kastrasi CJ 0, kastrasi CJ 1, kastrasi CJ 2, kastrasi CJ 3, dan kastrasi CJ 4. ★ $P < 0,05$ kontrol vs perlakuan DMPA CJ 1 dan DMPA CJ 2.

2. Viabilitas Spermatozoa Vas Deferens

Gambar 2 memperlihatkan grafik penghitungan rata-rata viabilitas spermatozoa vas deferens.



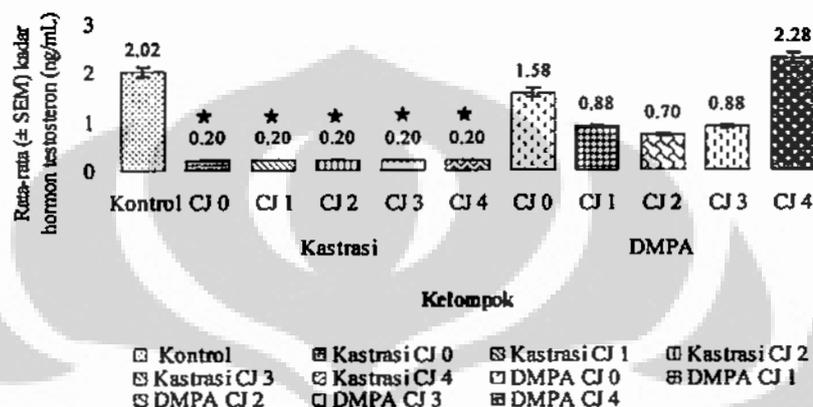
Gambar 2. Rata-rata viabilitas spermatozoa vas deferens tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencokan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg. ★ $P < 0,05$ kontrol vs perlakuan kastrasi CJ 0, kastrasi CJ 1, kastrasi CJ 2, kastrasi CJ 3, dan kastrasi CJ 4.

Berdasarkan uji normalitas diketahui bahwa data viabilitas spermatozoa vas deferens tidak berdistribusi normal ($p=0,000$). Setelah dilakukan transformasi data dengan $\text{Log}(x)+1$ diketahui bahwa data viabilitas spermatozoa vas deferens tetap tidak berdistribusi normal ($p=0,045$). Untuk itu, dilakukan uji statistik non parametrik Kruskal-Wallis dan hasil yang didapatkan adalah $p=0,000$. Dari hasil uji Mann Whitney diketahui bahwa viabilitas spermatozoa kelompok kastrasi lebih rendah secara signifikan dibanding kelompok kontrol dan kelompok DMPA+ cabe jawa 0

mg CJ 0 , DMPA CJ 1 , DMPA CJ 2 , DMPA + cabe jawa 2,82 mg (CJ 3) , dan DMPA + cabe jawa 3,76 mg (CJ 4) dengan nilai $p=0,005$. Viabilitas spermatozoa vas deferens tikus kelompok DMPA yang dicekok dengan berbagai dosis ekstrak cabe jawa tidak berbeda secara signifikan dibanding kontrol ($p>0,05$).

3. Kadar Hormon Testosteron Darah

Gambar 3 menampilkan hasil penghitungan rata-rata kadar hormon testosteron darah tikus.

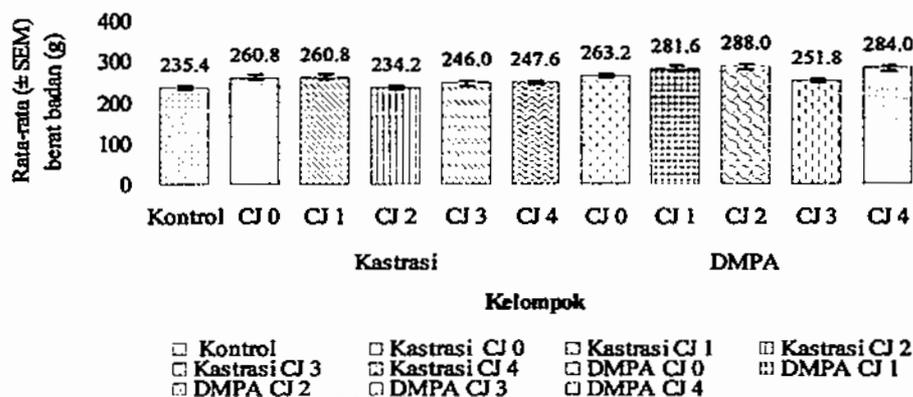


Gambar 3. Rata-rata kadar hormon testosteron tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekokan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg. * $P<0,05$ kontrol vs perlakuan kastrasi CJ 0, kastrasi CJ 1, kastrasi CJ 2, kastrasi CJ 3, dan kastrasi CJ 4. DMPA CJ 0: SD = 1,33; SEM = 0,27.

Berdasarkan hasil penghitungan uji normalitas diketahui bahwa data kadar hormon testosteron darah tidak berdistribusi normal ($p=0,000$). Setelah dilakukan transformasi data dengan \sqrt{x} , hasil yang diperoleh tetap menunjukkan bahwa data tidak berdistribusi normal ($p=0,000$). Uji non parametrik Kruskal-Wallis menunjukkan nilai $p=0,000$. Dari uji Mann Whitney diketahui bahwa data kadar hormon testosteron darah tikus kelompok kastrasi berbeda secara signifikan dibanding kelompok kontrol ($p=0,019$). Kadar hormon testosteron kelompok DMPA tidak berbeda secara signifikan dibanding kontrol ($p>0,05$).

4. Berat Badan Tikus pada Bulan Pertama Pemberian Kombinasi DMPA dan Ekstrak Cabe Jawa

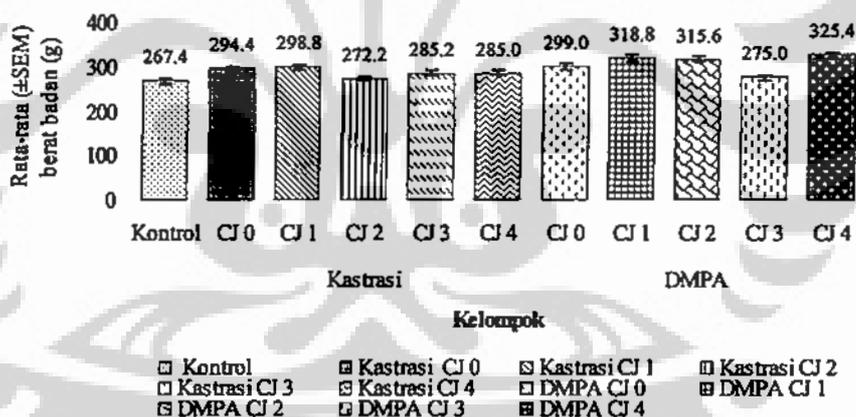
Penghitungan rata-rata berat badan tikus pada bulan pertama pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa dapat dilihat pada Gambar 4. Berdasarkan uji normalitas dan homogenitas (Lampiran 5) diketahui bahwa data berat badan tikus pada bulan pertama pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa berdistribusi normal ($p=0,070$) dan bervarians homogen ($p=0,271$). Hasil uji *one way* ANOVA didapatkan nilai $p=0,018$. Selanjutnya, dari uji beda rata-rata Bonferroni diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan rata-rata berat badan tikus yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ($p>0,05$).



Gambar 4. Rata-rata berat badan tikus pada bulan pertama pemberian kombinasi DMPA dan pencetakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

5. Berat Badan Tikus pada Bulan Kedua Pemberian Kombinasi DMPA dan Ekstrak Cabe Jawa

Gambar 5 memperlihatkan penghitungan rata-rata berat badan tikus pada bulan kedua pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa.

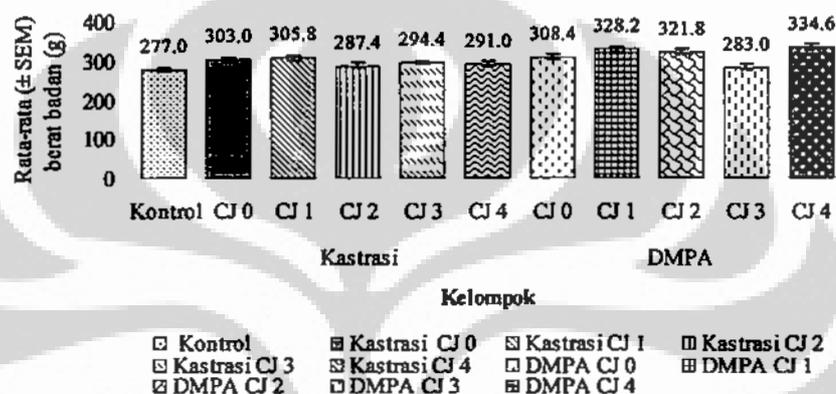


Gambar 5. Rata-rata berat badan tikus pada bulan kedua pemberian kombinasi DMPA dan pencetakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

Hasil uji normalitas dan homogenitas (Lampiran 5) menunjukkan bahwa data berat badan tikus pada bulan kedua pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa berdistribusi normal ($p=0,200$) dan bervarians homogen ($p=0,362$). Dari uji *one way* ANOVA didapatkan nilai $p=0,047$. Selanjutnya, berdasarkan uji beda rata-rata Bonferroni diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan rata-rata berat badan tikus yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ($p>0,05$).

6. Berat Badan Tikus pada Bulan Ketiga Pemberian Kombinasi DMPA dan Ekstrak Cabe Jawa

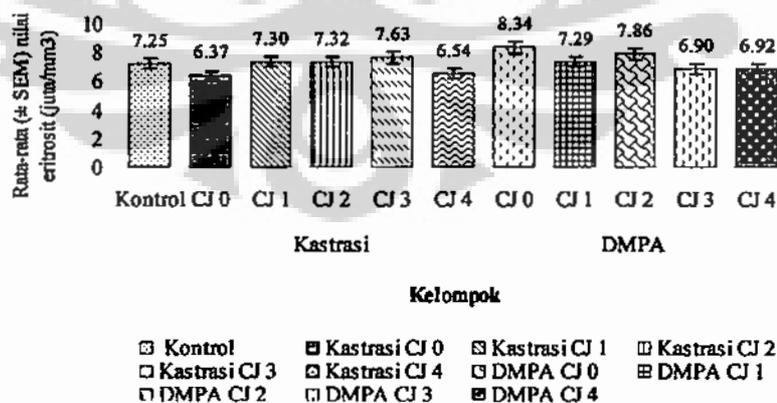
Hasil penghitungan rata-rata berat badan tikus pada bulan ketiga pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa dapat dilihat pada Gambar 6. Dari uji normalitas dan homogenitas (Lampiran 5) diketahui bahwa data berat badan tikus pada bulan ketiga pemberian kombinasi DMPA dan ekstrak cabe jawa berdistribusi normal ($p=0,200$) dan bervarians homogen ($p=0,640$). Berdasarkan uji *one way* ANOVA diperoleh nilai $p=0,072$. Hal ini mengindikasikan bahwa tidak terdapat perbedaan rata-rata berat badan tikus yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.



Gambar 6. Rata-rata berat badan tikus pada bulan ketiga pemberian kombinasi DMPA dan pencetakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

7. Nilai Eritrosit

Gambar 7 memperlihatkan grafik hasil penghitungan rata-rata nilai eritrosit tikus.

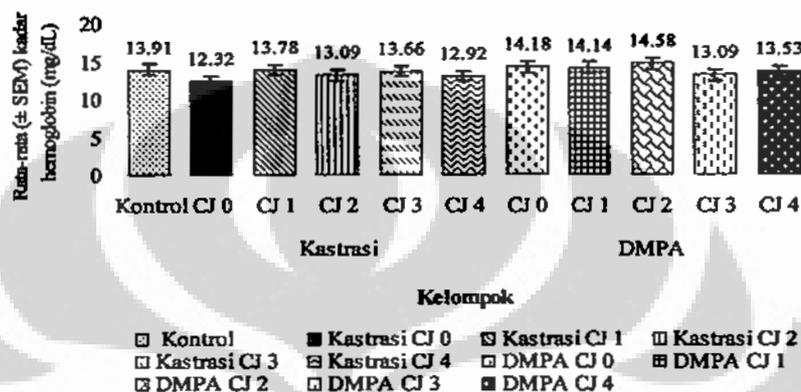


Gambar 7. Rata-rata nilai eritrosit tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencetakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

Dari hasil uji normalitas dan homogenitas menunjukkan bahwa data nilai eritrosit berdistribusi normal dan bervarians homogen. Berdasarkan uji *one way* ANOVA diperoleh nilai $p=0,000$. Selanjutnya, dari uji beda rata-rata Bonferroni menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan nilai eritrosit antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ($p>0,05$).

8. Kadar Hemoglobin

Hasil penghitungan rata-rata kadar hemoglobin tikus dapat dilihat pada Gambar 8.

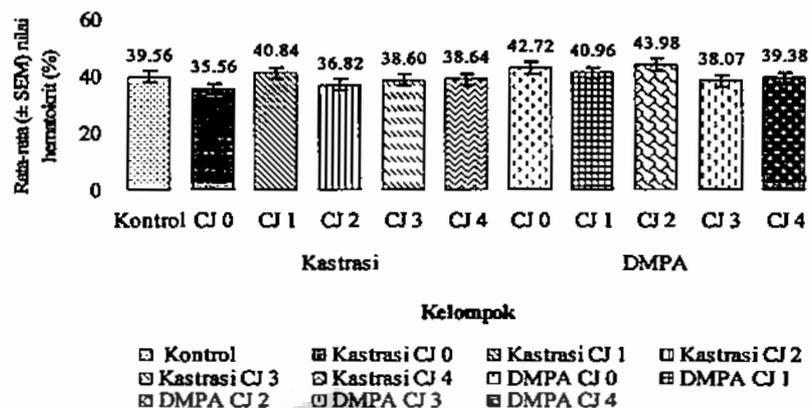


Gambar 8. Rata-rata kadar hemoglobin tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekohan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

Berdasarkan uji normalitas dan homogenitas diketahui bahwa data kadar hemoglobin tikus berdistribusi normal ($p=0,200$) dan bervarians homogen ($p=0,515$). Setelah dilakukan uji *one way* ANOVA, didapatkan nilai $p=0,002$. Hasil uji Bonferroni menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar hemoglobin tikus yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

9. Nilai hematokrit

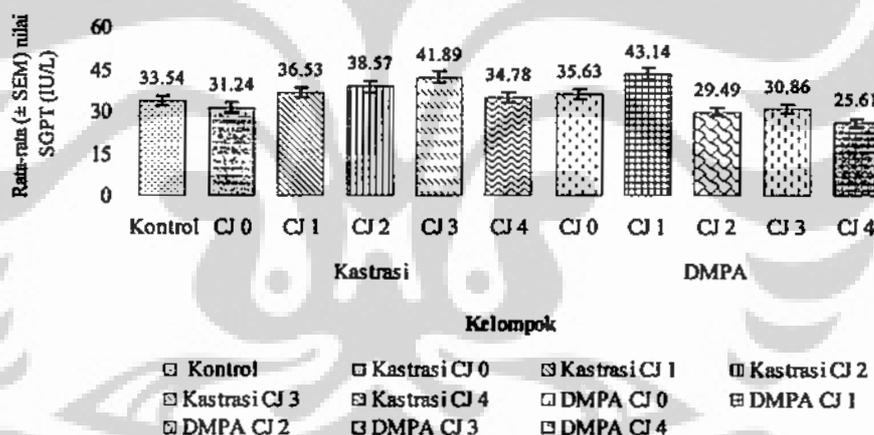
Gambar 9 memperlihatkan hasil penghitungan rata-rata nilai hematokrit tikus. Hasil uji normalitas dan homogenitas menunjukkan bahwa data nilai hematokrit tidak berdistribusi normal ($p=0,000$). Setelah dilakukan transformasi data dengan $1/x$, maka diperoleh data nilai hematokrit yang berdistribusi normal ($p=0,256$). Dari hasil uji homogenitas diketahui bahwa data nilai hematokrit bervarians homogen ($p=0,304$). Kemudian, data dianalisis dengan uji *one way* ANOVA dan hasil yang didapatkan adalah $p=0,000$. Berdasarkan uji Bonferroni diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan nilai hematokrit yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.



Gambar 9. Rata-rata nilai hematokrit tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekokan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

10. Nilai Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT)

Hasil penghitungan rata-rata nilai SGPT ditampilkan pada Gambar 10 berikut.



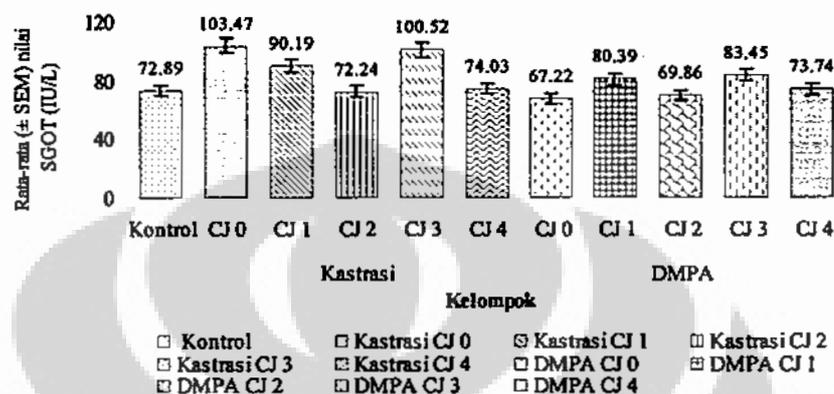
Gambar 10. Rata-rata nilai SGPT tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekokan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

Berdasarkan uji normalitas dan homogenitas diketahui bahwa data nilai SGPT berdistribusi normal ($p=0,070$) dan bervarians homogen ($p=0,409$). Dari uji *one way* ANOVA, diperoleh nilai *significancy* sebesar 0,063. Hal ini berarti bahwa tidak terdapat perbedaan nilai SGPT yang signifikan antara semua kelompok.

11. Nilai Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)

Hasil penghitungan rata-rata nilai SGOT ditampilkan pada Gambar 11. Dari hasil uji normalitas dan homogenitas diketahui bahwa data nilai SGOT tidak berdistribusi normal

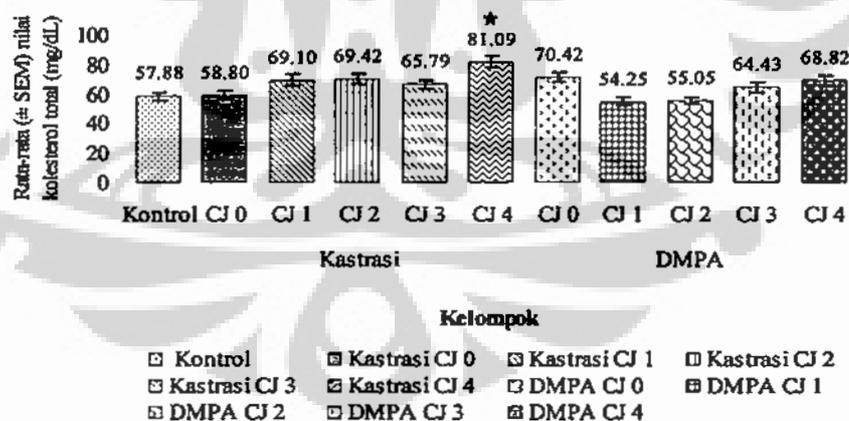
($p=0,002$). Hasil transformasi data dengan $1/x$ menghasilkan data nilai SGOT yang berdistribusi normal ($p=0,200$). Berdasarkan uji homogenitas diketahui bahwa data nilai SGOT bervariasi homogen ($p=0,373$). Setelah dilakukan uji *one way* ANOVA didapatkan nilai $p=0,000$. Hasil uji Bonferroni menunjukkan tidak terdapat perbedaan nilai SGOT yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.



Gambar 11. Rata-rata nilai SGOT tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

12. Nilai Kolesterol Total

Hasil penghitungan rata-rata nilai kolesterol total tikus dapat dilihat pada Gambar 12.



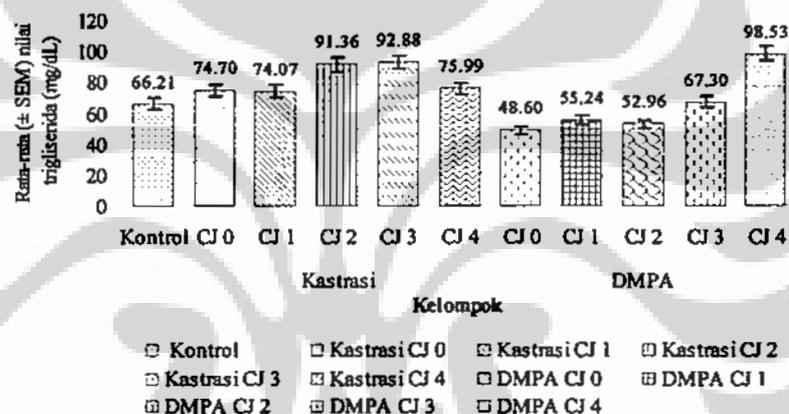
Gambar 12. Rata-rata nilai kolesterol total tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg. * $P<0,05$ perlakuan kastrasi CJ 4 vs kontrol, perlakuan kastrasi CJ 0, DMPA CJ 1, dan DMPA CJ 2.

Berdasarkan uji normalitas diketahui bahwa data nilai kolesterol total tidak berdistribusi normal ($p=0,005$). Setelah dilakukan transformasi data dengan $1/x$, maka diperoleh data nilai kolesterol total yang berdistribusi normal ($p=0,200$). Dari uji homogenitas diketahui bahwa data

nilai kolesterol total bervariasi homogen ($p=0,365$). Selanjutnya, dari hasil uji *one way* ANOVA didapatkan nilai $p=0,000$. Hasil uji Bonferroni menunjukkan bahwa kelompok kastrasi + cabe jawa 0,376 mg memiliki nilai kolesterol total lebih tinggi secara signifikan dibanding kelompok kontrol ($p=0,015$), kastrasi CJ 0 ($p=0,029$), DMPA CJ 1 ($p=0,001$), dan DMPA CJ 1 ($p=0,001$).

13. Nilai Trigliserida

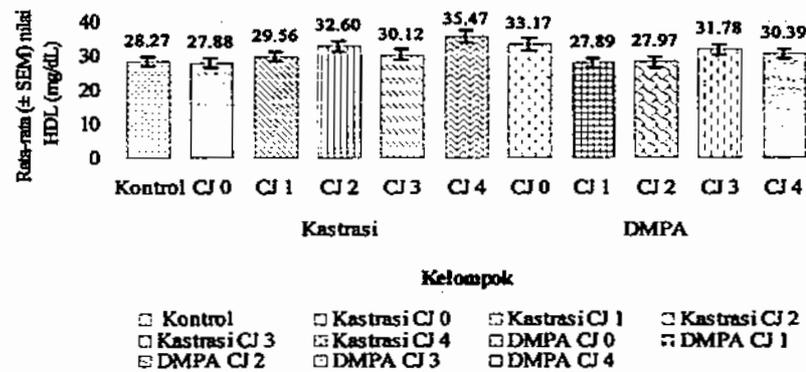
Gambar 13 berikut ini memperlihatkan penghitungan rata-rata nilai trigliserida tikus. Dari hasil uji normalitas dan homogenitas data nilai trigliserida menunjukkan bahwa data tersebut berdistribusi normal ($p=0,200$), tetapi memiliki varians yang tidak homogen ($p=0,036$). Setelah data nilai trigliserida ditransformasikan dengan \sqrt{x} , didapatkan hasil bahwa data nilai trigliserida bervariasi homogen ($p=0,065$). Kemudian, data dianalisis dengan uji *one way* ANOVA dan hasil yang didapatkan adalah $p=0,000$. Berdasarkan hasil uji Bonferroni diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan nilai trigliserida secara signifikan antara kelompok kontrol dengan perlakuan.



Gambar 13. Rata-rata nilai trigliserida tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

14. Nilai *High Density Lipoprotein* (HDL)

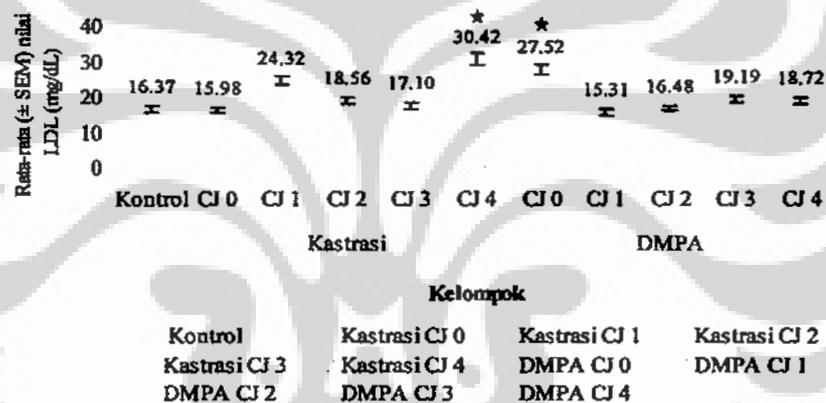
Gambar 14 memperlihatkan penghitungan rata-rata nilai HDL tikus. Dari uji normalitas didapatkan data nilai HDL yang tidak berdistribusi normal ($p=0,002$). Setelah data ditransformasikan, maka diperoleh data nilai HDL yang berdistribusi normal ($p=0,179$). Hasil uji homogenitas menunjukkan bahwa data nilai HDL bervariasi homogen ($0,881$). Pada uji *one way* ANOVA didapatkan nilai $p=0,936$. Hal ini berarti bahwa tidak terdapat perbedaan nilai HDL secara signifikan antara semua kelompok.



Gambar 14. Rata-rata nilai HDL tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencetakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg.

15. Nilai *Low Density Lipoprotein* (LDL)

Gambar 15 memperlihatkan hasil penghitungan rata-rata nilai LDL.



Gambar 13. Rata-rata nilai LDL tikus kelompok kontrol, kastrasi, dan DMPA pada minggu ke-18 pasca penyuntikan DMPA dan pencetakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa. Keterangan: CJ 0 = cabe jawa 0 mg; CJ 1 = cabe jawa 0,94 mg; CJ 2 = cabe jawa 1,88 mg; CJ 3 = cabe jawa 2,82 mg; CJ 4 = cabe jawa 3,76 mg. * $P < 0,05$ kontrol vs perlakuan kastrasi CJ 4, dan perlakuan DMPA CJ 0.

Berdasarkan uji normalitas diketahui bahwa data nilai LDL tidak berdistribusi normal ($p=0,004$). Hasil transformasi data dengan $1/\sqrt{x}$ menghasilkan data nilai LDL yang berdistribusi normal ($p=0,200$). Dari uji homogenitas diperoleh data nilai LDL yang tidak bervarians homogen ($p=0,027$). Untuk itu, dilakukan uji Kruskal Wallis dan didapatkan nilai $p=0,022$. Dari hasil uji Mann-Whitney diketahui bahwa nilai LDL tikus kelompok kastrasi CJ 4 lebih tinggi secara signifikan dibanding kelompok kontrol ($p=0,028$), kastrasi CJ 0 ($p=0,028$), kastrasi CJ 2 ($p=0,047$), kastrasi CJ 3 ($p=0,047$), DMPA CJ 1 ($p=0,016$) dan DMPA CJ 2 ($p=0,028$). Tikus kelompok DMPA CJ 0 memiliki nilai LDL lebih tinggi secara signifikan dibanding kelompok kontrol ($p=0,009$), kastrasi CJ 0 ($p=0,028$), kastrasi CJ 2 ($p=0,028$), kastrasi CJ 3 ($p=0,028$), DMPA CJ 1 ($p=0,009$), DMPA CJ 2 ($p=0,028$), dan DMPA CJ 4 ($p=0,009$).

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil dan analisis data dari penelitian yang telah dilakukan diketahui bahwa secara garis besar terjadi penurunan konsentrasi spermatozoa vas deferens pada semua kelompok DMPA yang dikombinasikan dengan berbagai dosis ekstrak cabe jawa dibanding kelompok kontrol tanpa perlakuan. Penurunan konsentrasi spermatozoa secara signifikan ditemukan pada kelompok DMPA CJ 1 ($14,20 \pm 1,63$ juta/mL) dan DMPA CJ 2 ($13,90 \pm 1,29$ juta/mL) dibanding kontrolnya ($33,90 \pm 1,49$ juta/mL). Penyuntikan DMPA 1,25 mg yang dikombinasikan dengan pencekokan 1,88 mg ekstrak cabe jawa dapat lebih menekan konsentrasi spermatozoa dibanding dosis ekstrak cabe jawa lainnya pada kelompok DMPA. Diduga bahwa rendahnya konsentrasi spermatozoa pada kelompok DMPA CJ 1 dan DMPA CJ 2 adalah akibat penekanan DMPA. Namun, secara umum dapat dikatakan bahwa dosis ekstrak cabe jawa yang diberikan pada semua kelompok DMPA belum bisa menekan spermatogenesis. Hal ini karena, pada kelompok DMPA CJ 3 dan DMPA CJ 4 justru terjadi peningkatan konsentrasi spermatozoa walaupun masih lebih rendah dibanding kontrol tanpa perlakuan. More *cit.* Yurnadi *et al.*,¹⁵ menyatakan bahwa senyawa β -sitosterol (yang juga terkandung dalam buah cabe jawa) bekerja sebagai tonik seksual pada sistem hormonal. Pada dosis yang rendah, diduga senyawa β -sitosterol dapat mengaktifkan poros hipotalamus-hipofisis-testis melalui mekanisme umpan balik positif. Jadi, kondisi tersebut akan menstabilkan proses spermatogenesis. Akibatnya, terjadi peningkatan konsentrasi spermatozoa.

Setelah pemberian DMPA + ekstrak cabe jawa, terjadi penurunan viabilitas spermatozoa vas deferens (Gambar 2) meskipun tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol. Penurunan viabilitas spermatozoa paling tinggi ditemukan pada kelompok DMPA CJ 2 ($22,30 \pm 5,53$ %). Terjadinya penurunan viabilitas spermatozoa ini diduga karena penekanan gonadotropin oleh DMPA pada tikus percobaan sehingga menurunkan kadar hormon testosteron intratestikuler.

Dosis DMPA 1,25 mg + 1,88 mg ekstrak cabe jawa belum bisa dikatakan sebagai dosis optimal dalam menekan spermatogenesis meskipun pada kelompok tersebut viabilitas spermatozoa adalah paling rendah. Hal ini dikarenakan dosis tersebut tidak menyebabkan kondisi azoospermia atau oligozoospermia pada tikus percobaan. Diduga penyebab yang mungkin terjadi disebabkan oleh dosis pencekokan ekstrak cabe jawa yang diberikan masih belum bisa menekan secara maksimal aktivitas hipotalamus dalam menghasilkan GnRH. Akibatnya, hipofisis tetap menghasilkan FSH dan LH meskipun dalam jumlah yang lebih sedikit dibanding tanpa pemberian ekstrak cabe jawa.

Secara normal, keberadaan FSH dan LH sangat penting untuk peningkatan spermatogenesis. Penurunan FSH sebagai akibat pemberian DMPA + ekstrak cabe jawa akan mempengaruhi sel Sertoli yang berfungsi sebagai sumber nutrisi bagi sel germinal. Lue *et al.*,¹⁶ mengemukakan bahwa penurunan FSH akan menyebabkan berkurangnya jumlah sel Sertoli secara nyata dan kejadian ini erat hubungannya dengan penurunan jumlah sel germinal.

Hasil analisis kadar hormon testosteron pada minggu ke-18 perlakuan (Gambar 3) memperlihatkan kadar hormon testosteron DMPA CJ 4 ($2,28 \pm 0,35$ ng/mL) lebih tinggi dibanding kontrolnya ($2,02 \pm 0,34$ ng/mL). Namun demikian, hasil analisis statistik menunjukkan

peningkatan ini tidak berbeda secara signifikan. Gu *et al.*,¹⁷ melaporkan bahwa rata-rata kadar serum testosteron pria relawan meningkat secara signifikan di atas *baseline* setelah empat minggu penyuntikan TU (1.000 mg) secara tunggal. Kadar serum testosteron pada penyuntikan TU secara tunggal tersebut masih lebih tinggi secara signifikan dibanding setelah 12 minggu pemberian TU (1000 mg) + DMPA (150 mg, 300 mg). Kadar serum testosteron pasca penyuntikan TU secara tunggal lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kelompok pemberian TU + DMPA pada empat minggu perlakuan. Telah dilaporkan bahwa DMPA dapat menghambat biosintesis androgen dan bekerja pada testis yang diindikasikan oleh rendahnya kadar serum testosteron.

Dengan meningkatnya kadar hormon testosteron tikus pada kelompok DMPA CJ 4, maka dapat dikatakan bahwa cabe jawa dapat meningkatkan kadar hormon testosteron tikus percobaan. Senyawa β -sitosterol yang terkandung di dalam buah cabe jawa adalah bentuk steroid dalam tumbuhan. Senyawa ini berstruktur mirip kolesterol yang dapat diubah menjadi pregnenolon. Kemiripan struktur tersebut memungkinkan dikonversinya β -sitosterol menjadi hormon steroid.^{18,19} Nuraini²⁰ mengemukakan bahwa senyawa saponin (salah satu senyawa kimia yang terkandung di dalam buah cabe jawa) merupakan senyawa dengan struktur dasar sterol pada bagian aglikon yang berikatan dengan bagian glikosida (gugus gula). Dari sejumlah teori dan penelitian yang mendukung, buah cabe jawa dapat dijadikan sebagai cikal bakal metode kontrasepsi hormonal pria yang menggunakan fitoandrogen.

Pada tikus kelompok kastrasi, setelah minggu ke-18 perlakuan tidak ditemukan sama sekali spermatozoa di vas deferens. Tikus yang telah dikastrasi tidak memiliki organ untuk memproduksi sel gamet sehingga akan menyebabkan tikus tersebut menjadi infertil. Setelah dikastrasi, proses spermatogenesis pada tikus percobaan tidak terjadi lagi karena organ utama tempat berlangsungnya spermatogenesis yaitu testis telah diangkat. Dosis pencekakan ekstrak cabe jawa pada penelitian ini tidak dapat meningkatkan kadar hormon testosteron total tikus percobaan yang telah dikastrasi. Pada Gambar 3 terlihat bahwa kadar hormon testosteron total tikus pada kelompok kastrasi ($0,20 \pm 0,00$ ng/mL) masih lebih rendah secara signifikan dibanding kontrolnya ($2,02 \pm 0,34$ ng/mL). Diketahui bahwa lebih dari 95% testosteron disintesis dan disekresikan oleh sel Leydig yang terdapat di interstisial testis, sedangkan sisanya berasal dari kelenjar adrenal, sehingga masih ditemukannya hormon testosteron pada tikus kelompok kastrasi diduga berasal dari androgen yang disintesis di adrenal.²¹

Hasil penimbangan berat badan tikus setelah pemberian kombinasi dosis minimal DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan berat badan tikus yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Hal ini memperlihatkan bahwa pemberian kombinasi dosis minimal DMPA dan ekstrak cabe jawa tidak mempengaruhi berat badan tikus.

Analisis data nilai eritrosit, hemoglobin dan hematokrit tikus memperlihatkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa penyuntikan DMPA dan pencekakan berbagai dosis ekstrak cabe jawa tidak mempengaruhi hematologi tikus.

Berdasarkan analisis kimia darah nilai SGPT, SGOT, trigliserida, dan HDL pada minggu ke-18 perlakuan menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

Nilai kolesterol total tikus kelompok kastrasi CJ 4 ($81,09 \pm 2,56$ mg/dL) lebih tinggi secara signifikan dibanding kontrolnya ($57,88 \pm 0,94$ mg/dL). Tingginya kadar kolesterol total diduga karena kolesterol tersebut tidak digunakan dalam proses sintesis testosteron. Telah diketahui bahwa sekitar 95% testosteron disintesis di sel Leydig,²³ sedangkan tikus kastrasi sudah tidak memiliki sel tersebut untuk mensintesis hormon testosteron. Akibatnya, kolesterol yang ada di dalam tubuh tidak dapat diubah menjadi testosteron. Tingginya nilai kolesterol total tikus tersebut mungkin juga berasal dari senyawa β -sitosterol yang terdapat di dalam ekstrak cabe jawa.²⁴

Fitosterol adalah senyawa pada tumbuhan yang mirip dengan kolesterol pada mamalia. Keduanya memiliki kesamaan struktur, tetapi berbeda pada sisi rantai dimana terdapat modifikasi pada rantai samping. Fitosterol ditransportasikan ke dalam plasma dan berikatan dengan lipoprotein seperti kolesterol, kemudian mengalami esterifikasi dengan asam lemak oleh *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Hati mensekresikan fitosterol ke dalam empedu secara efisien, tetapi pada jaringan-jaringan lain fitosterol terakumulasi, terutama di kelenjar adrenal, ovarium dan testis. Lebih lanjut, jaringan-jaringan ini akan mengkonversikan fitosterol menjadi hormon steroid. Biosintesis kolesterol dari asetil-CoA merupakan jalur bertahap yang melibatkan 19 reaksi enzimatik. Konversi lanosterol (sterol pertama yang terbentuk) menjadi kolesterol memerlukan beberapa tahapan. Saturasi ikatan ganda pada C-24 dikatalisis oleh enzim sterol Δ^{24} -reduktase.¹⁹

Hasil analisis nilai LDL tikus menunjukkan bahwa nilai LDL tikus kelompok kastrasi CJ 4 ($30,42 \pm 2,15$ mg/dL) dan DMPA CJ 0 ($27,52 \pm 1,40$ mg/dL) lebih tinggi secara signifikan dibanding kontrolnya ($16,37 \pm 0,26$ mg/dL). Smith dan Mangkoewidjojo,²² melaporkan bahwa batas normal nilai LDL tikus adalah 47-82 mg/dL. Data nilai LDL tikus pada penelitian ini pada umumnya lebih rendah dari batas nilai LDL yang dilaporkan oleh Smith dan Mangkoewidjojo.²² Selanjutnya, apabila data nilai LDL tersebut dibandingkan dengan data kadar hormon testosteron total tikus percobaan, maka dapat diduga bahwa rendahnya kadar hormon testosteron total tikus disebabkan oleh rendahnya nilai LDL. Menurut Strauss dan Penning²³ serta Miller²⁵, testosteron disintesis dari kolesterol yang sebagian besar diambil dari protein plasma yaitu LDL, tetapi juga dapat disintesis secara *de novo* dari asetat di dalam sel Leydig.

Gu *et al.*,¹⁷ melaporkan bahwa nilai kolesterol total, LDL, dan trigliserida pada semua kelompok perlakuan lebih tinggi dibanding batas normal. Namun demikian, nilai tersebut kembali normal selama periode pemulihan. Matthiesson dan McLachlan²⁶ menambahkan, uji klinik kontrasepsi hormonal sejauh ini memiliki durasi jangka pendek sehingga aman untuk digunakan.

Dari penelitian toksisitas akut pada mencit menunjukkan bahwa infus buah cabe jawa termasuk golongan *relatively harmless*.²⁷ Selanjutnya, Isnawati *et al.*,¹¹ juga melaporkan bahwa simplisia cabe jawa menghasilkan efek mutagenik negatif sehingga tidak menimbulkan mutasi gen.

KESIMPULAN

1. Terjadi penurunan konsentrasi spermatozoa tikus kelompok DMPA yang dikombinasikan dengan dosis ekstrak cabe jawa 0,94 mg dan 1,88 mg.
2. Dosis minimal DMPA yang dikombinasikan dengan dosis ekstrak cabe jawa 3,76 mg dapat mempertahankan kadar hormon testosteron darah tikus. Namun demikian, dosis ekstrak cabe jawa yang diberikan belum dapat meningkatkan kadar hormon testosteron darah tikus kelompok kastrasi dan kelompok DMPA yang dikombinasikan dengan ekstrak cabe jawa dosis 0 mg, 0,94 mg, dan 1,88 mg.
3. Pemberian dosis minimal DMPA dan pencekokan berbagai dosis ekstrak cabe jawa tidak mempengaruhi berat badan tikus.
4. Kombinasi dosis minimal DMPA dan ekstrak cabe jawa tidak mempengaruhi hematologi tikus.
5. Terdapat pengaruh pemberian kombinasi dosis minimal DMPA dan ekstrak cabe jawa terhadap biokimia darah tikus.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian menggunakan dosis ekstrak cabe jawa lebih tinggi dan waktu perlakuan lebih lama supaya dapat menekan spermatogenesis sehingga diperoleh kondisi azoospermia dan meningkatkan kadar hormon testosteron tikus percobaan.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan yang mengukur diameter tubulus seminiferus, berat testis, dan sel-sel spermatogenik setelah pemberian DMPA+ekstrak cabe jawa.
3. Perlu dilakukan penelitian yang mengukur konsentrasi, dan viabilitas spermatozoa serta kadar hormon testosteron sebelum, selama, dan sesudah pemberian kombinasi DMPA + cabe jawa.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pusat Informasi Keluarga Sejahtera (PIKAS) – BKKBN (Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional). Komitmen Program KB Jangka Panjang. Jakarta 2003.
2. Asmarinah, Moeloek NH. Testosteron sebagai alternatif pengembangan metode kontrasepsi pria. *Majalah Kedokteran Indonesia* 1997; 47:119-24.
3. Turner L, Conway AJ, Jimenez M, Liu PY, Forbes E, *et al.* Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88(10):4659-4667.
4. Pasqualotto FF, Lucon AM, Pasqualotto EB, Arap S. Trends in male contraception. *Revista do Hospital das Clínicas* 2003;58(5):275-283.
5. Moeloek NH. Penurunan kesuburan pria pada penyuntikan testosteron enantat (TE) + DMPA dan 19 nortestosteron heksiloksifenilpropionat (19NT) + DMPA. Disertasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta 1991:1-210.
6. Moeloek N, Pujianto DA, Agustin R, Arsyad KM, Waluyo P *et al.* Achieving azoospermia by injections testosterone undecanoate alone combined with depot medroxyprogesterone acetate in Indonesian men (Jakarta Center Study). *Med Publications* 2001:545-550.
7. Yurnadi, Asmida Y, Suryandari DA, Wahjoedi B, Moeloek N. Penentuan dosis minimal depot medroksiprogesteron asetat serta pengaruhnya terhadap viabilitas spermatozoa dan kadar hormon testosteron tikus. *Majalah Kedokteran Indonesia* 2008;58:192-199.

8. Alvarez-Sanchez F, Faundes A, Brache V, Leon P. Attainment and maintenance of azoospermia with combined monthly injections of depot medroxyprogesterone acetate and testosterone enanthate. *Contraception* 1997;15:635-648.
9. Wahjoedi B, Pudjiastuti, Adjirni, Nuratmi B, Astuti Y. Efek androgenik ekstrak etanol cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) pada anak ayam. *Jurnal Bahan Alam Indonesia* 2004; 3(2):201-204.
10. Sa'roni, Pudjiastuti, Adjirni. Penelitian efek androgenik dan anabolik buah cabe jawa. *Cermin Dunia Kedokteran* 1989;59:22-24.
11. Isnawati A, Endreswari S, Pudjiastuti, Murhandini. Efek mutagen ekstrak etanol buah cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.). *Jurnal Bahan Alam Indonesia* 2002;1(2):63-67.
12. Moeloek N, Lestari SW, Wahjoedi B, Yurnadi, Hanani E. Uji klinik ekstrak cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) sebagai fitofarmaka androgenik pria hipogonad. Laporan Akhir Penelitian Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia 2006:1-35.
13. Federer WY. *Experimental design. Theory and application.* Mc Millan, New York: 1963.
14. Dahlan MS. *Statistika untuk kedokteran dan kesehatan.* PT. Arkans, Jakarta: 2004.
15. Yurnadi, Sari P, Suryandari DA. Pengaruh kombinasi *Muira puama*, damiana, dan Siberian ginseng (MDS) terhadap berat badan, testis, tubulus seminiferus, dan sel Leydig tikus strain Sprague-Dawley. *Majalah Kedokteran Indonesia* 2006;56(5):357-363.
16. Lue Y, Sinha HAP, Wang C, Leung A, Swerdloff RS. Functional role of inducible nitric oxide synthase in the induction of male germ cell apoptosis, regulation of sperm number, and determination of testes size: evidence from null mutant mice. *Endocrinology* 2003;144(7):3092-3100.
17. Gu YQ, Tong JS, Ma DZ, Wang XH, Yuan D, *et al.* Male hormonal contraception: effects of injections of testosterone undecanoate and depot medroxyprogesterone acetate at eight-week intervals in Chinese men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89(5):2254-2262.
18. Winarni D. Efek ekstrak akar ginseng jawa dan korea terhadap libido mencit jantan pada prakondisi testosteron rendah. *Berkala Penelitian Hayati* 2007;12:153-159.
19. Fernández C, Suárez Y, Ferruelo AJ, Gómez-Coronado D, Lasunción MA. Inhibition of cholesterol biosynthesis by Δ^22 -unsaturated phytosterol via competitive inhibition of sterol Δ^24 -reductase in mammalia cells. *Biochem J* 2002;366:1009-119.
20. Nuraini A. Mengenal etnobotani beberapa tanaman yang berkhasiat sebagai aprodisiaka. *InfoPOM, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia* 2003;IV(10):1-4.
21. Yong EL, Ghadessy F, Wong Q, Misfud A, Ng SC. Androgen receptor transactivation domain and control of spermatogenesis. *J Reprod Fertil* 1998; 3:141-144.
22. Smith JB, Mangkoewidjojo S. *Pemeliharaan, pembiakan dan penggunaan hewan percobaan di daerah tropis.* Penerbit Universitas Indonesia 1988;1-276.
23. Strauss JF, Penning TM. Synthesis of the sex steroid hormone: molecular and structural biology with applications to the clinical practice. In: Fauser BCJM, Rutherford AJ, Strauss JF, Van Steirteghem A, editors. *Molecular biology in reproductive medicine.* New York: The Parthenon Publishing Group Inc.; 1999: 201-232.
24. Taryono, Ruhmayat A. Cabe jawa. *Penebar Swadaya.* 2004:1-63
25. Miller WL, *Molecular biology of steroid hormone synthesis.* *Endocrin Rev* 1988; 9: 295-318.
26. Matthiesson KL, McLachlan RI. Male hormonal contraception: concept proven, product in sight? *Hum Reprod Update* 2006;12(4):463-482.
27. Sa'roni, Wien WM, Adjirni, Nuratmi B. Beberapa penelitian efek farmakologi cabe jawa pada hewan percobaan. *Warta Tumbuhan Obat Indonesia* 1992;1(3):1-4.

RIWAYAT HIDUP



Nama : Yoel Asmida
Tempat dan Tanggal Lahir : Tanjung Uban, Kepulauan Riau, 26 Juli 1982
Jenis Kelamin : Perempuan
Agama : Islam
Alamat : Jl. Wijaya Gang Baitul Muttaqin No. 142,
Sukajadi, Pekanbaru, Riau
Email : asmida_aziz@yahoo.com
Pendidikan
1988 – 1994 : Sekolah Rendah Kebangsaan (1), Batu 4 Jalan
Ipoh, Kuala Lumpur, Malaysia
1994 – 1999 : Sekolah Menengah Kebangsaan Perempuan Jalan
Ipoh, Kuala Lumpur, Malaysia
2000 – 2005 : Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu
Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Padang
2006 – sekarang : Program Magister Ilmu Biomedik, Fakultas
Kedokteran, Universitas Indonesia
Sumber Dana Penelitian :
Hibah Bersaing Direktorat Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (DP2M)
Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi (Dirjen Dikti) Departemen Pendidikan
Nasional (Depdiknas)
Publikasi Ilmiah :
Penentuan Dosis Minimal Depot Medroksi Progesteron Asetat serta Pengaruhnya
terhadap Viabilitas Spermatozoa dan Kadar Hormon Testosteron Tikus
In Published :
Penentuan Dosis Minimal Depot Medroksi Progesteron Asetat serta Pengaruhnya
terhadap Berat Badan dan Kimia Darah Tikus