

# Media Medika Muda

Copyright©2005 by Medical Faculty of Diponegoro University

Nomor 4

ARTIKEL ASLI

Januari - Juni 2010



## PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *EURYCOMA LONGIFOLIA* TERHADAP DIAMETER TUBULUS SEMINIFERUS MENCIT *BALB/C* JANTAN YANG DIBUAT STRES DENGAN STRESOR RENJATAN LISTRIK

Zecky Eko Triwahyudi<sup>1)</sup>, Yosef Purwoko<sup>2)</sup>

THE EFFECT OF *EURYCOMA LONGIFOLIA* EXTRACT TO THE DIAMETER OF SEMINIFERUS TUBULES  
AT MALE *BALB/C* STRESS INDUCED BY ELECTRIC SHOCK

### ABSTRACT

**Background:** *Eurycoma longifolia* can increase sexual potent and spermatogenesis. The spermatogenesis process affect seminiferus tubules diameter. The purpose of this research was to prove that dietary *Eurycoma longifolia* extract may effect seminiferus ttubules diameter at *Balb/C* mice with electric shock treatment.

**Methods:** This was a laboratory experimental study with parallel post test-only control group design. Samples consist of 24 male *Balb/C* mice divided into 4 groups. K was control group without treatment, P1 (given electric shock treatment), P2 (given electric shock treatment and *Eurycoma longifolia* 5 mg/day), P3 (given electric shock treatment and *Eurycoma longifolia* 10 mg/day). Testis was processed and the diameter of seminiferus tubules was measured then compared each groups. The Mann Whitney test was done using SPSS for Windows 12.0.

**Results:** The diameter of seminiferus tubules between K and P1 was  $p=0,173$ , or not significantly different, as well as P2 vs. P3 ( $p=0,631$ ). The diameter of K was lower than P2 ( $p=0,045$ ), as well as K vs. P3 ( $p=0,004$ ). The data showed the diameter of seminiferus tubules of P2 was higher than P1 ( $p=0,016$ ) and P3 was higher than P1 ( $p=0,004$ ).

**Conclusion:** *Eurycoma longifolia* extract supplementation 5 mg/days and 10 mg/days may increase the diameter of seminiferus tubules at male *Balb/C* stress induced with electric foot shock.

**Key Words:** stress, diameter of seminiferus tubules, *eurycoma longifolia*

### ABSTRAK

**Latar belakang:** *Eurycoma longifolia* dapat meningkatkan potensi seksual dan spermatogenesis. Proses spermatogenesis inilah yang mempengaruhi diameter tubulus seminiferus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Eurycoma longifolia* terhadap diameter tubulus seminiferus pada mencit *Balb/C* yang mendapat stresor renjatan listrik.

**Metode:** Penelitian eksperimental laboratorik berdesain *parallel post test-only control group*. Sampel berupa 24 ekor mencit *Balb/C* jantan, dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok kontrol tanpa perlakuan, P1 (kelompok hanya diberi stresor renjatan listrik), P2 (kelompok diberi stresor renjatan listrik dan *Eurycoma longifolia* 5 mg/hari), P3 (kelompok diberi stresor renjatan listrik dan *Eurycoma longifolia* 10 mg/hari). Testis mencit *Balb/C* dibuat preparat untuk diukur diameter tubulus seminiferus, dan dibandingkan antar kelompok, serta dilakukan uji beda *Mann Whitney U* dengan SPSS for Windows 12.0.

**Hasil:** Diameter tubulus seminiferus kelompok K tidak berbeda bermakna dengan P1 ( $p=0,173$ ). Uji beda antara kelompok P2 dengan P3 ( $p=0,631$ ). Diameter tubulus seminiferus kelompok K lebih rendah dari P2 ( $p=0,045$ ), demikian pula antara K dengan P3 ( $p=0,004$ ). Diameter tubulus seminiferus P2 lebih tinggi dari P1 ( $p=0,016$ ) dan kelompok P3 lebih tinggi daripada P1 ( $p=0,004$ ).

**Simpulan:** Pemberian ekstrak *Eurycoma longifolia* dengan dosis 5 mg/hari dan 10 mg/hari dapat meningkatkan diameter tubulus seminiferus pada mencit *Balb/C* jantan yang dibuat stres dengan stresor renjatan listrik.

**Kata Kunci:** stres, diameter tubulus seminiferus, *eurycoma longifolia*

<sup>1)</sup> Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

<sup>2)</sup> Staf Pengajar Bagian Fisiologi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang

## PENDAHULUAN

Stres adalah bagian dari kehidupan sehari-hari yang tidak dapat dihindari, walaupun sebenarnya tidak semua stres bersifat merugikan. Namun, bila stres berlebihan dan kemampuan untuk mengatasi terbatas, maka timbul akibat yang merugikan.<sup>1</sup> Perkembangan konsep stres dari aspek psikologis ke aspek biologis berdampak pada konsep perilaku biologis pada semua sistem dalam tubuh.<sup>2</sup> Berbagai penelitian telah membuktikan hubungan antara stres dan penurunan fungsi reproduksi. Dalam hal ini, stres dapat mempengaruhi sekresi hormon dalam aksis *Hypothalamus-Pituitary-Adrenal* (HPA), seperti *Corticotropin-Releasing Factor* (CRF) dan *Arginine Vasopressin* (AVP) mRNA yang dapat berpengaruh terhadap agresivitas, aktivitas lokomotor dan aktivitas seksual tikus.<sup>3</sup> Penelitian lain telah menunjukkan adanya hubungan antara stres dan perilaku seksual (sexual behavior) dengan menggunakan perlakuan stres imobilisasi dan stres renjatan listrik.<sup>4,5</sup> Dalam perkembangannya, beberapa penelitian juga membuktikan peran stres dalam menurunkan kadar hormon-hormon yang berkaitan langsung dengan fungsi reproduksi seperti prolaktin, *Luteinizing Hormone* (LH) serta testosteron.<sup>6-8</sup>

Pada pria, testosteron adalah hormon yang memegang peranan penting dalam menjaga kualitas reproduksi. Secara lokal, testosteron menginisiasi dan menjaga proses spermatogenesis dan pematangan sperma di dalam testis, melalui aksinya pada sel Leydig dan sel Sertoli. Pada beberapa orang, penurunan kadar testosteron yang diinduksi oleh stres sampai pada taraf yang mengganggu kehidupan seksual dan keharmonisan rumah tangganya sehingga memerlukan penanganan dan terapi. Berawal dari hal inilah masyarakat mulai mencari bentuk pengobatan yang dapat mengatasi masalah-masalah tersebut. Diantara bentuk pengobatan tradisional dalam mengatasi masalah seksual ini adalah *Eurycoma longifolia*.<sup>9</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Mawargany BR membuktikan bahwa *Eurycoma longifolia* dapat meningkatkan spermatogenesis. Hal ini disebabkan peran hormon LH, FSH dan testosteron dalam proses spermatogenesis.<sup>10</sup> Mekanisme peningkatan hormon ini diduga dimediasi oleh *GnRH like substance* atau saponin steroid yang terkandung

dalam *Eurycoma longifolia*.<sup>9</sup> Selain itu, saponin steroid dari jenis *Furostanol* dalam mampu meningkatkan jumlah sel spermatogonia, spermatisit, dan spermatid tanpa meningkatkan sekresi FSH.<sup>11,12</sup>

Berdasarkan fakta tersebut, permasalahan penelitian ini adalah bagaimanakah efektivitas pemakaian *Eurycoma longifolia* sebagai pemacu kualitas reproduksi pada mencit *Balb/C* yang mengalami penurunan fungsi reproduksi akibat stresor renjatan listrik.

## METODE

Penelitian eksperimental ini menggunakan rancangan *paralel post test-only control group* dengan mencit strain *Balb/C* sebagai hewan coba. Sampel penelitian diperoleh dengan cara *consecutive random sampling* dengan kriteria inklusi; mencit strain *Balb/C* jantan, umur 8-12 minggu, dan berat badan 20-25 gram. Kriteria eksklusinya; terdapat abnormalitas anatomi yang tampak, dan mencit tampak tidak bergerak aktif. Mencit *Balb/C*, yang telah diaklimatisasi selama seminggu, sebanyak 30 ekor dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor mencit. Tiap kelompok dikandangkan secara individual dan mendapat ransum pakan standar yang sama, dengan perlakuan sebagai berikut; 1) kelompok pertama (K), mencit tanpa diberi perlakuan, 2) kelompok kedua (P1), mencit hanya diberi stresor renjatan listrik sejak hari ke-1 hingga hari ke-14, 3) kelompok ketiga (P2), diberi stresor renjatan listrik sejak hari ke-1 hingga hari ke-14, dan pada hari ke-8 hingga hari ke-14, diberi ekstrak *Eurycoma longifolia* 5 mg sekali sehari, 4) kelompok keempat (P3), diberi stresor renjatan listrik sejak hari ke-1 hingga hari ke-14 dan pada hari ke-8 hingga hari ke-14, diberi ekstrak *Eurycoma longifolia* 10 mg sekali sehari, 5) kelompok kelima (P4), diberi stresor renjatan listrik sejak hari ke-1 hingga hari ke-14 dan pada hari ke-8 hingga hari ke-14, diberi ekstrak *Eurycoma longifolia* 20 mg sekali sehari.

*Eurycoma longifolia* diberikan secara oral dengan menggunakan sonde setelah 60 menit pemberian stresor renjatan listrik. Sedangkan jumlah pemberian stresor renjatan sesuai Tabel 1. Kelompok Perlakuan 1 sampai dengan 4 diberi renjatan listrik tiap jam 10.00 pagi menggunakan *electric foot shock* dengan arus AC 5-30 mA dengan

dosis sesuai dengan Tabel 1. *Electric foot shock* adalah alat yang biasa digunakan untuk menginduksi stres pada hewan percobaan. Alat ini dibuat oleh Fakultas Teknik Elektro Universitas Diponegoro, terdiri dari panel control dengan tombol *on/off* dan di atasnya terdapat tempat untuk memberi renjatan yang berdimensi kaca dengan rangka dari aluminium, berdimensi 40X30X30 cm<sup>3</sup>. Pada dasar alat ini terdapat elektroda-elektroda untuk memberi kejutan listrik pada kaki mencit.

Tabel 1. Jumlah pemberian stresor renjatan\*

Hari ke-	Jumlah renjatan/sesi	Jumlah sesi
1	4	2
2	8	2
3	10	3
4	12	3
5	14	4
6	16	4
7	18	5
8	20	5
9	22	6
10	24	6
11	26	7
12	28	7
13	30	8
14	32	8

\* Lama 1x renjatan = 1 kejut, diberikan interval 4 menit tiap sesi.<sup>17</sup>

Pada hari ke-8 sampai 14, kelompok Perlakuan 2, Perlakuan 3, dan Perlakuan 4 diberi ekstrak *Eurycoma longifolia* per oral dengan dosis masing-masing 5 mg/hari, 10 mg/hari, 20 mg/hari yang dilarutkan dalam 0,5 cc air. Dosis tersebut didapat dari konversi dosis pada penelitian sebelumnya yaitu 200 mg/KgBB, 400 mg/KgBB, dan 800 mg/KgBB.<sup>21</sup> Dengan mengasumsikan berat mencit 25 gr, maka didapatkan dosis seperti disebutkan di atas. Ekstrak *Eurycoma longifolia* diberikan per oral dengan bantuan sonde, 60 menit setelah pemberian renjatan listrik. Pada hari ke-15 mencit diterminasi, lalu dibuat preparat testis dan dilakukan pengukuran diameter tubulus seminiferus dalam 5 lapangan pandang menggunakan lensa pengukur dalam satuan m (Gambar 1).<sup>19</sup>

Data yang diperoleh dari 4 kelompok diolah dengan program komputer *SPSS for Windows release 12.0*. Data tersebut diuji normalitasnya dengan *ShapiroWilk*, lalu dilakukan uji beda *Kruskal Wallis* dan *Mann-Whitney U*, hasil dianggap signifikan apabila derajat kemaknaan  $p < 0,05$ .

## HASIL

Hasil pemeriksaan terhadap diameter tubulus seminiferus dalam penelitian ini tampak pada Tabel 2.

Tabel 2. Data diameter tubulus seminiferus semua kelompok mencit

Kelompok	Mean±SD	Minimum	Maksimum
Kontrol (K)	34,77±3,07	29,80	37,60
Perlakuan 1	32,40±2,56	29,20	35,60
Perlakuan 2	42,20±6,40	33,20	49,80
Perlakuan 3	44,53±3,96	39,80	51,40

*Mann Whitney U-test*

K vs P1;  $p = 0,173$       P1 vs P2;  $p = 0,016^*$

K vs P2;  $p = 0,045^*$       P1 vs P3;  $p = 0,004^*$

K vs P3;  $p = 0,004^*$       P2 vs P3;  $p = 0,631$

\* $p < 0,05$  signifikan

Hasil penelitian ini tidak mendapatkan data dari perlakuan 4 disebabkan mencit mati dalam pelaksanaan penelitian. Kematian mencit tersebut terjadi sejak hari ke-8 perlakuan, sehingga tidak tersisa mencit yang dapat digunakan untuk pembuatan preparat tubulus seminiferus pada hari ke-15.

Dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada mencit kelompok K yang tidak diberi perlakuan dibanding dengan kelompok P1 yang hanya diberi stresor renjatan listrik didapatkan penurunan diameter tubulus seminiferus yang tidak bermakna ( $p=0,173$ ). Pada kelompok K yang tidak diberi perlakuan dibanding dengan kelompok P2 yang mendapat stresor renjatan listrik dan ekstrak *Eurycoma longifolia* 5 mg/hari didapatkan peningkatan diameter tubulus seminiferus yang bermakna ( $p=0,045$ ). Begitu pula pada kelompok K yang tidak diberi perlakuan dibanding dengan kelompok P3 yang mendapat stresor renjatan listrik dan ekstrak *Eurycoma longifolia* 10 mg/hari yang didapatkan peningkatan sangat bermakna pada diameter tubulus seminiferus ( $p=0,004$ ). Pada kelompok P1 yang hanya mendapat stresor renjatan listrik dibanding dengan kelompok P2 yang mendapat stresor renjatan listrik dan ekstrak *Eurycoma longifolia* 5 mg/hari didapatkan peningkatan diameter tubulus seminiferus yang bermakna ( $p=0,016$ ). Begitu pula pada kelompok P1 yang hanya mendapat stresor renjatan listrik dibandingkan dengan kelompok P3 yang mendapat stresor renjatan listrik dan ekstrak *Eurycoma longifolia* 10 mg/hari yang didapatkan peningkatan sangat bermakna pada diameter tubulus seminiferus ( $p=0,004$ ). Sedangkan pada kelompok

P2 yang mendapat stresor renjatan listrik dan ekstrak *Eurycoma longifolia* 5 mg/hari dibandingkan dengan kelompok P3 yang mendapat stresor renjatan listrik dan ekstrak *Eurycoma longifolia* 10 mg/hari didapatkan peningkatan diameter tubulus seminiferus yang tidak bermakna ( $p=0,631$ ).

## PEMBAHASAN

Tubulus seminiferus dibatasi oleh epitel seminiferus.<sup>14</sup> Epitel tubulus seminiferus terdiri dari atas sel sertoli dan sel spermatogonia,<sup>15</sup> sehingga pada pembacaan preparat testis, diameter tubulus seminiferus diukur dalam-dalam batas tersebut.

Pusat pengendalian hormonal dari sistem reproduksi adalah sumbu hipotalamus-hipofisis, dan berada dalam pengaruh beberapa hal, misalnya; keturunan, lingkungan, rangsangan, kejiwaan dan kadar hormon yang bersirkulasi. Hipotalamus memproduksi *Gonadotropic Releasing Hormone* (GnRH). Hormon-hormon tersebut meliputi *Follicle Stimulating Hormone-Releasing Hormone* (FSH-RH) dan *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone* (LH-RH). Hormon-hormon ini dibawa ke hipofisis anterior untuk merangsang sekresi *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) dan *Luteinizing Hormone* (LH), yang pada pria lebih umum dikenal sebagai *Interstitial Cell Stimulating Hormone* (ICSH). Hormon-hormon gonadotropin disekresi dalam kadar yang tetap pada pria.<sup>16</sup> Stres disinyalir dapat mempengaruhi fungsi reproduksi. Susunan saraf simpatis berespon terhadap rangsangan stres dengan melepaskan katekolamin, epineprin dan norepineprin, dari neuron-neuron simpatis dan medula adrenal. Perangsangan saraf simpatis ini menyebabkan turunnya kemampuan ereksi, karena ereksi penis dipertahankan oleh perangsangan saraf parasimpatis. Hal ini menyebabkan turunnya kemampuan reproduksi yang sering disebut impotensi.<sup>17</sup>

Pada saat terjadi stres ada dua mekanisme tubuh yang mula-mula terpengaruh, yaitu sistem hormonal dan neurotransmitter. Keduanya sama-sama merupakan mediator kimiawi, tapi berbeda dalam sumber dan sasarannya.<sup>13</sup> Selain itu, hipotalamus menghasilkan dan melepaskan *Corticotropic Releasing Hormone* (CRH) ke dalam aliran darah portal hipotalamus-hipofisis. CRH

menyebabkan hipofisis anterior mengeluarkan *hormon adrenokortikotropin* (ACTH). Hormon ini beredar dalam darah ke korteks adrenal dan menyebabkan pelepasan hormon glukokortikoid, kortisol. Stres menyebabkan peningkatan pelepasan CRH oleh hipotalamus, yang kemudian menyebabkan peningkatan ACTH dan kortisol. Studi pada tikus Wistar membuktikan bahwa stres dapat dipicu dengan pemberian stresor renjatan listrik 5-36 mA. Setelah 7 hari perlakuan, kadar kortisol darah akan meningkat, terutama 30-60 menit setelah pemberian stresor. Peningkatan hormon kortisol menandakan tubuh tikus bereaksi terhadap rangsangan stres yang diberikan. Pelepasan kortisol yang melampaui nilai normal ini merupakan mekanisme pertahanan tubuh terhadap stres.<sup>18</sup> Peningkatan CRH juga dapat meningkatkan pelepasan endorfin dan enkefalin. Kortisol, endorfin, dan enkefalin yang meningkat, dapat menghambat produksi dan pelepasan GnRH. Kondisi ini sangat besar pengaruhnya bagi fungsi reproduksi, mengingat GnRH merupakan stimulator produksi dan pelepasan hormon-hormon reproduksi. Penurunan GnRH menyebabkan turunnya hormon LH dan FSH, kemudian disusul dengan penurunan testosteron pada pria, serta estrogen dan progesteron pada wanita. Penurunan testosteron ini menyebabkan turunnya libido seksual, spermatogenesis dan diameter tubulus seminiferus, sedangkan penurunan estrogen dan progesteron dapat menyebabkan turunnya libido seksual, ketidakaturan menstruasi, serta menghambat ovulasi.<sup>13,18</sup> Adanya peningkatan proses spermatogenesis menimbulkan peningkatan diameter tubulus seminiferus, karena pada testis yang produksi spermanya rendah atau tidak berproduksi sama sekali, didapatkan penurunan diameter tubulus seminiferus.<sup>19</sup> Fakta ini diperkuat oleh hasil studi ini, bahwa ternyata kelompok P1 yang mendapat stresor renjatan listrik, mempunyai diameter tubulus seminiferus yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Studi ini juga mendapatkan bahwa pemberian ekstrak *Eurycoma longifolia* dapat mempertahankan diameter tubulus seminiferus pada batas normal, dalam kondisi stres. Hal ini berarti pemberian *Eurycoma longifolia* mampu menghambat pengaruh stres terhadap diameter tubulus seminiferus. Berdasarkan uji statistik antara kelompok P1 yang

hanya mendapat stresor renjatan listrik dengan P2 yang diberi stresor dan ekstrak *Eurycoma longifolia* 5mg/hari, didapatkan hasil perbedaan yang bermakna ( $p=0,016$ ), dimana diameter tubulus seminiferus P2 lebih tinggi daripada P1. Uji beda antara kelompok P1 dengan P3 yang diberi renjatan listrik dan ekstrak *Eurycoma longifolia* 10 mg/hari, terdapat perbedaan bermakna ( $p=0,004$ ) dengan diameter tubulus seminiferus kelompok P3 lebih tinggi dari P1.

Dalam sebuah penelitian, *Eurycoma longifolia* juga telah terbukti dapat meningkatkan kadar testosteron dalam tubuh, tetapi tidak terjadi hanya dengan sekali pakai saja. Efeknya dapat dilihat setelah pemakaian secara terus menerus selama beberapa minggu. Selain dapat meningkatkan fungsi seksual pria, *Eurycoma longifolia* dapat menambah keaktifan pria di dalam melakukan aktivitas seksual. Studi pada sebelas pria dengan dengan hipogonadism, rata-rata terjadi kenaikan kadar testosteron sebesar 50% setelah satu bulan mengkonsumsi *Eurycoma longifolia* secara reguler.<sup>20</sup>

Dalam penelitian lain, ekstrak *Eurycoma longifolia* terbukti berpengaruh terhadap peningkatan kadar LH, FSH, dan testosteron pada tikus *Sprague Dawley*. Hal ini kemungkinan dimediasi oleh komponen aktif larut air, komponen ini diduga merupakan GnRH nabati (*GnRH like substance*) atau saponin steroid; dimana mekanisme peningkatan kadar testosteron oleh ekstrak *Eurycoma longifolia* dipostulasikan melalui sekresi LH dan konversi sterol menjadi testosteron.<sup>9</sup>

Selanjutnya, hasil analisis data menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna antara dosis pemberian ekstrak *Eurycoma longifolia* sebesar 5 mg maupun 10 mg. Hal ini dimungkinkan karena kedua dosis tersebut masih dalam jendela terapi bagi dosis *Eurycoma longifolia* untuk meningkatkan diameter tubulus seminiferus mencit.<sup>21</sup>

Adapun kematian pada kelompok P4 yaitu kelompok yang menggunakan dosis ekstrak *Eurycoma longifolia* 20 mg/hari mungkin akibat efek toksik dari dosis yang tinggi, dimana dalam penelitian sebelumnya ditemukan efek toksik pada penggunaan dosis 430 mg/kgBB.<sup>22</sup> Sedangkan dosis 20 mg didapatkan dari konversi dosis 800 mg/kgBB yang digunakan dalam penelitian efikasi *Eurycoma longifolia*.<sup>21</sup> Tanda-tanda subakut dari toksisitas ini antara lain berupa peningkatan berat hati, ginjal, limpa dan testis. Perubahan warna hati menjadi

lebih gelap dan perdarahan paru ditemukan pada mencit yang mendapat dosis tinggi ekstrak *Eurycoma longifolia*.<sup>22</sup> Efek toksik dari ekstrak ini diduga karena adanya komponen quassinoid yang terkandung dalam *Eurycoma longifolia*.<sup>23</sup>

## SIMPULAN

Pemberian ekstrak *Eurycoma longifolia* dapat meningkatkan diameter tubulus seminiferus pada mencit *Balb/C* jantan yang stres, menjadi lebih tinggi dari keadaan fisiologis tanpa stres. Pemberian ekstrak *Eurycoma longifolia* dengan dosis 5 mg/hari dan 10 mg/hari pada mencit *Balb/C* jantan dapat memberikan efek peningkatan diameter tubulus seminiferus, sedangkan pemberian dengan dosis 20 mg/hari memberikan efek toksik pada mencit. Secara umum dapat disimpulkan bahwa efek kerja *Eurycoma longifolia* pada testis mencit *Balb/C* tidak dipengaruhi oleh kondisi stres.

## SARAN

Beberapa hal berikut ini dapat dilakukan untuk memperkaya kajian tentang *Eurycoma longifolia*, antara lain; 1) penelitian efek *Eurycoma longifolia* dalam dosis logaritmik terhadap diameter tubulus seminiferus, 2) penelitian untuk menentukan dosis letal dan dosis optimum *Eurycoma longifolia*, serta efek samping dari *Eurycoma longifolia*, 3) penelitian untuk mengetahui komponen *Eurycoma longifolia* yang paling berperan terhadap fungsi reproduksi sekaligus mekanismenya, serta pengaruhnya terhadap kondisi fisiologis tubuh.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Dalam kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada; dr. Hardian, staf Bagian Fisiologi, Parasitologi, Histologi, dan Patologi Anatomi FK UNDIP, serta staf LPPT Fakultas Farmasi UGM yang telah membantu pembuatan ekstrak *Eurycoma longifolia*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Handayani P, Pratiwi D. Peran nutrisi dalam mengatasi stres. *Ebers Papyrus*, 2000; 6(4): 178.
2. Putra ST. Faktor lingkungan dan genetik dalam proses penyakit. Divisi Patobiologi Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UNAIR; 2002.

3. Albeck, David S, McKittrick CR, Blanchard DC, Blanchard RJ, Nikulina J, et al. Chronic social stress alters levels of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin mRNA in rat brain. c2004 [cited 2004 Dec 5]. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/content/short/17/12/4895>
4. Yoon H, Chung WS, Park YY, Cho IH. Effect of stress on female rat sexual function. c2004 [cited 2004 Dec 5]. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&dopt=abstract&list\\_uids=11693547](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&dopt=abstract&list_uids=11693547)
5. Velazquez MJ, Dominguez SE, Cruz RML. The effect of prenatal stress on adult sexual behavior in rats depends on the nature of the stressor. c2004 [cited 2004 Dec 5]. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&dopt=abstract&list\\_uids=8451308](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&dopt=abstract&list_uids=8451308)
6. Armario A, et al. Differences in prolactin and LH responses to acute stress between peripuberal and adult male rats. c2004 [cited 2004 Dec 5]. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&dopt=abstract&list\\_uids=3029261](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&dopt=abstract&list_uids=3029261)
7. Tsuchiya T, Horii I. Different effects of acute and chronic immobilization stress on plasma testosterone levels in male Syrian hamsters. c2004 [cited 2004 Dec 5]. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&dopt=abstract&list\\_uids=7838906](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&dopt=abstract&list_uids=7838906)
8. Rai J, Pande SN, Srivastava RK. Testosterone hormone level in albino rats following restraint stress of long duration. c2004 [cited 2004 Dec 5]. Available from: <http://medind.nic.in/jae/t04/i1/jaet04i1p17.pdf>
9. Taufiqurrachman, Wibowo S. Pengaruh ekstrak akar *Eurycoma longifolia* Jack (*Eurycoma longifolia*) terhadap peningkatan kadar testosteron, LH dan FSH pada tikus jantan Sprague dawley. Media Medika Indonesiana. 2000; 35(2):81-6.
10. Mawargany BR. Pengaruh pemberian ekstrak *Eurycoma longifolia* peroral terhadap spermatogenesis pada mencit strain Balb/C. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2004.
11. Wibowo S. Pengobatan oral, topical, dan intramuskuler untuk memperbaiki ereksi. Simposium pemeliharaan, peningkatan, dan rehabilitasi potensi seksual pria. Semarang; 1996.
12. Nasution AW. Pengalaman pengobatan gangguan libido dan impotensi ereksionis dengan tribestan. Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Majalah Andrologi Indonesia, 1997;12(1,2):39-43.
13. Beykirch A, Britt J, Cotter J, Daves M, Gaddy D, Gupton S, et al. Stress. c2004 [cited 2004 Aug 28]. Available from: <http://www.cals.ncsu.edu/academic/honors/als398/stress.html>
14. Leeson CR, Leeson TS, Paparo AA. Textbook of histology. Diterjemahkan oleh Siswojo SK, dkk. Buku ajar histologi. Edisi 5. Jakarta: EGC, 1989; 512-25.
15. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. 9<sup>th</sup> ed. New York : Appleton & Lange, 1998; 406-9.
16. Piehl EJ. Gangguan sistem reproduksi pria. Dalam: Price SA, Wilson LM, editors. Pathophysiology clinical concepts of disease processes. 4<sup>th</sup> ed. Diterjemahkan oleh Anugerah P. Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit. Edisi 4. Jakarta: EGC, 1995; 1146-57.
17. Corwin EJ. Handbook of pathophysiology. Diterjemahkan oleh Pendit BU. Buku saku patofisiologi. Jakarta: EGC; 1997: 230-640.
18. Asnar STP E. Peran perubahan limfosit penghasil sitokin dan peptida motilitas usus terhadap modulasi respon imun mukosal tikus yang stres akibat stresor renjatan listrik [disertasi gelar Doktor]. Universitas Airlangga; 2001.
19. Gulkesen KH, Erdogru T, Sargin CF, Karpuzoglu G. Expression of extracellular matrix proteins and vimentin in testes of azoospermic man: an immunohistochemical and morphometric study. Asian J Androl [serial online]. 2002 [cited 2004 Nov 6]; 55-60. Available from: <http://www.asiaandro.com/1008-682X/4/55.htm>
20. Kreutz S. Pasak bumi, the Indonesian aphrodisiac. Version 3.2. c2002 [cited 2004 Dec 25]. Available from: <http://www.phytoestrogen.com/pasakbumi.htm>
21. Cheang HS, Yusof AP. Effects of *Eurycoma longifolia* Jack (Tongkat Ali) on the initiation of sexual performance of inexperienced castrated male rats. c2004 [cited 2004 Dec 28]. Available from: [http://www.pasak-bumi/effects\\_eurycoma.htm](http://www.pasak-bumi/effects_eurycoma.htm)
22. Jutamaad S, Noppamas S, Aiman S, Yodhathai T. Toxicological and antimalarial activity of eurycomalactone and *Eurycoma longifolia* Jack extracts in mice. c2005 [cited 2005 July 17]. Available from: <http://www.testingtongkatali.com/toxicological.pdf>
23. Brian B. Natural testosterone elevation. c2005 [cited 2005 July 7]. Available from: <http://www.cnpltd.com/modules/news/article.php?storyid=19>