

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. BELIMBING WULUH (*Averrhoa Bilimbi L.*)

Tanaman belimbing wuluh mempunyai klasifikasi sebagai berikut :

<i>Divisio</i>	: <i>Spermatophyta</i>
<i>Sub-Divisio</i>	: <i>Angiospermae</i>
<i>Classis</i>	: <i>Dicotyledoneae</i>
<i>Ordo</i>	: <i>Oxalidales</i>
<i>Familia</i>	: <i>Oxalidaceae</i>
<i>Genus</i>	: <i>Averrhoa</i>
<i>Spesies</i>	: <i>Averrhoa bilimbi</i>

Belimbing wuluh termasuk suku *Oxalidaceae* (blimbing-blimbingan) jenis *Averrhoa bilimbi L.* Di Indonesia ada 2 jenis buah belimbing wuluh yaitu yang buahnya berwarna hijau dan yang berwarna putih. Penanamannya bisa dilakukan dengan biji maupun cangkokan, tetapi dengan cangkokan tanaman akan lebih cepat berbuah. Jenis tumbuh-tumbuhan yang berasal dari Malaysia ini dapat hidup subur di tanah berketinggian 750 meter di atas permukaan laut. Batang pohon belimbing wuluh berukuran sedang tetapi tingginya bisa mencapai 15 meter. Daun tanaman ini berpasangan, berbentuk bulat telur, dengan bagian bawah daun berbulu, bersirip ganjil dan terdapat diujung batang seperti payung. Bunga berukuran kecil berwarna merah keunguan mengumpul menjadi pucuk lembaga, daun bunga berbentuk panjang, terdapat benang sari sebanyak 10 helai, yang menempel di batang. Buah belimbing wuluh beruang 5, bulat dan berair asam³.

Belimbing wuluh sejak dahulu dipercaya oleh masyarakat mampu menyembuhkan berbagai macam penyakit. Daunnya dapat digunakan sebagai antipiretik, untuk menanggulangi sakit pegel linu, dan juga bisul. Bunganya bisa menyembuhkan sakit batuk. Sedang buahnya selain untuk mengobati berbagai penyakit, baik sekali untuk dijadikan manisan atau campuran sayur juga untuk menghilangkan bau amis dan dipakai sebagai bahan kosmetika. Selain membantu memperlancar pencernaan, sering mengkonsumsi belimbing wuluh akan mengakibatkan kulit terasa *keset*, bersih dan halus serta tidak berminyak^{3,16}.

Belimbing wuluh bersifat asam, dengan pH 4,47. Zat-zat yang terkandung dalam 100 gram buah belimbing wuluh antara lain protein sebanyak 0,61 gram; fosfat sebanyak 11,1 mg; zat besi 1,01 mg; karotin 0,035 mg, tiamin 0,010 mg, riboflavin 0,026 mg, niasin sebanyak 0,302 mg; dan asam ascorbat (vitamin C) sebanyak 15,5 mg¹⁷. Penelusuran zat-zat kimia dalam buah belimbing wuluh dilakukan dengan kromatografi lapis tipis (kecuali untuk pemeriksaan pektin dan saponin) terhadap fraksi diklorometana, fraksi etil asetat dan fraksi air. Hasil pemeriksaan ini menyatakan bahwa buah belimbing wuluh terdapat kandungan kimia, antara lain asam oksalat, senyawa flavonoid, saponin, pektin, dan senyawa fenol^{18,19}.

2.2. TESTOSTERON

Testosteron merupakan hormon seks pria yang disekresikan oleh testis bersama beberapa hormon seks lain yang dinamakan androgen. Berbagai jenis androgen

biasanya disekresi baik oleh pria ataupun wanita. Ada 3 jenis utama androgen yaitu dihidroepiandrosteron (DHEA), androstenedion, dan testosteron. Testosteron merupakan hormon yang paling banyak dan paling kuat daripada hormon androgen lain, sehingga dianggap yang paling bertanggungjawab akan efek hormonal pria²⁰.

Testosteron dibentuk oleh sel interstitial Leydig yang terletak pada interstitial antara tubulus seminiferus dan membentuk sekitar 20% massa testis dewasa. Semua androgen merupakan senyawa steroid. Didalam testis dan adrenal, androgen dapat disintesis dari kolesterol atau langsung dari asetil koenzim A^{20,21}. Kolesterol sebagai bahan dasar untuk biosintesis testosteron tersebut berasal dari plasma darah dalam bentuk LDL dan sebagian disintesis di dalam sel Leydig. Masuknya kolesterol LDL adalah melalui penangkapan kolesterol LDL reseptor pada permukaan sel Leydig. Jalur sintesis testosteron adalah melalui pregnenolon kemudian diubah menjadi 17-OH-pregnenolon, berubah lagi menjadi androstenediol dan akhirnya tersintesis testosteron²².

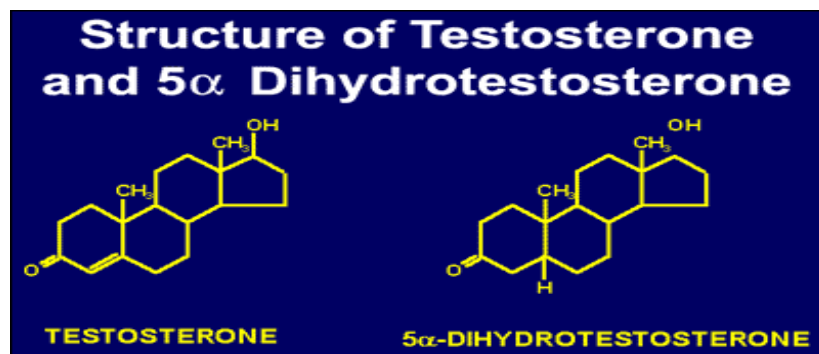
Setelah disekresi oleh testis, sebagian besar testosteron berikatan dengan *glycoprotein* yang disebut dengan *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG), dan hanya 2-3% testosteron dalam keadaan bebas tidak terikat pada protein yang kemudian mampu melakukan aktifitas biologis, memasuki sel target dan berikatan dengan reseptornya. Sebagian testosteron yang terikat pada jaringan diubah dalam sel menjadi *5 α -dihydrotestosterone*, dan dalam bentuk inilah testosteron melakukan

banyak fungsi intraselnya. Testosteron yang tidak terikat pada jaringan dengan cepat diubah, terutama oleh hati, menjadi *androsterone* dan *dihydroepiandrosterone*, dan dengan serentak berkonjugasi sebagai glukuronida atau sulfat. Konjugasi ini diekskresi dalam usus melalui empedu atau kedalam urina. Testosteron mempunyai efek pada perkembangan sifat seksual primer dan sekunder dewasa, meliputi distribusi rambut, suara, kulit, pembentukan protein, perkembangan otot, pertumbuhan tulang dan retensi kalsium, serta efek pada sel darah merah^{23,24}. Pada berbagai penelitian, ditemukan adanya korelasi positif antara kadar hormon testosteron diotak dengan kesegaran umum (*general mood*), rasa kepercayaan diri, libido, aktivitas seksual serta kemampuan konsentrasi^{20,24,25}.

Produksi testosteron oleh sel Leydig dikontrol dan diregulasi oleh sel neuroendokrin. Sistem neuroendokrin ini dikenal juga sebagai pengontrol homeostasis termasuk didalamnya *circadian rhythmicity* (siklus ritme tubuh) dan siklus tidurbangun. Sistem ini juga dilibatkan di dalam perubahan keadaan fisiologik yang nyata misalnya temperatur, tekanan darah serta pelepasan hormon pituitari pada otak²⁴.

Hasil pengukuran kadar testosteron total serum darah pada pemeriksaan laboratorium tidak bisa dijadikan patokan untuk menilai penurunan kemampuan fungsi seksual pria. Penurunan libido, berkurangnya frekuensi dan kualitas *nocturnal tumescense*, gangguan ereksi spontan ternyata lebih jelas disebabkan karena penurunan produksi *dihydrotestosterone* (DHT) atau testosteron bebas. Pada pria kadar normal testosteron bebas berkisar antara 3 -10,6 ng/ml, sedangkan pada wanita 0,1-0,9 ng/ml²³. Pengukuran kadar hormon testosteron biasa dilakukan pada pagi hari

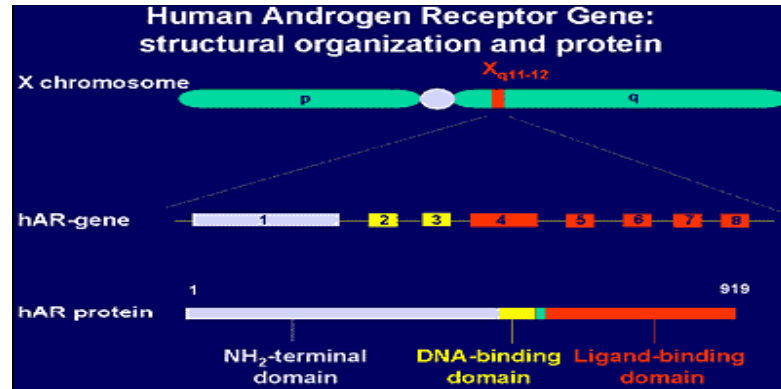
pada saat hormon testosteron meningkat pada pagi hari sebanyak 30%. Kadar hormon testosteron menunjukkan titik terendah pada pukul 18-22²⁴.



Gambar 2.1. Struktur kimia testosteron dan *5α-Dehydrotestosterone* diambil dari Brinkmann¹⁴

2.3. RESEPTOR ANDROGEN

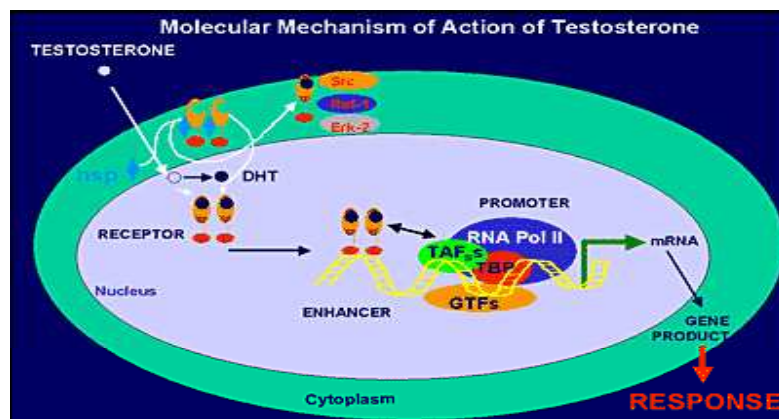
Syarat terjadinya efek dari hormon testosteron pada organ sasaran adalah keberadaan serta berfungsinya androgen reseptor serta efektor intrasel. Reseptor akan mampu mengikat kuat 2 macam derivat androgen yaitu testosteron dan *5α-dihydrotestosterone* (DHT). Tahap pertama aksi androgen adalah melalui ikatan dengan reseptor androgen yang termasuk kelompok reseptor hormon superfamily 2 intraseluler (antara lain mineralokortikoid, glukokortikoid, hormon tiroid, dan retinol.) Reseptor tersebut mirip satu sama lain, memiliki mekanisme aksi dengan jalan berikatan dengan sekuen DNA spesifik dan menginduksi stimulasi sintesis RNA. Anggota reseptor tersebut mempunyai N-terminal *domain*, *DNA binding domain* dan *hormone binding domain*. Fungsi *domain* tersebut berpartisipasi dalam regulasi transkripsi.



Gambar 2.2. Struktur reseptor androgen diambil dari Brinkmann¹⁴

DNA binding domain dan *hormone binding domain* memperlihatkan homologi pada reseptor mineralokortikoid dan glukokortikoid. *N-terminal domain* mempunyai sedikit kesamaan dengan reseptor steroid yang lain. Karakteristik penting, dari *N-terminal domain* adalah ulangan CAG, sandi untuk glutamin. Pada laki-laki normal terdapat 17-29 ulangan. Gen reseptor androgen berlokasi di kromosom X dan mempunyai panjang 90 kbp. Sekuen sandi terdiri dari 8 ekson. *N-terminal domain* disandi oleh ekson 1, sedangkan *DNA binding domain* disandi oleh ekson 2 dan 3, dan *hormone binding domain* disandi ekson 4-8. *DNA binding domain* berlokasi diantara *N-terminal domain* dan *hormone binding domain*. *Domain androgen binding reseptor* meliputi 30% dari seluruh reseptor (*domain DNA binding* ± 10%) dan bertanggungjawab untuk pengikatan androgen secara spesifik. Reseptor androgen berinteraksi dengan DNA dalam bentuk homodimer dengan 2 kompleks reseptor hormon yang identik. Kompleks dimer ditransfer dari sitosol masuk ke dalam nukleus, dan kompleks dimer tersebut mengenali sekuen spesifik (*androgen sensitive*

region = ASR) dari genom DNA yang mengakibatkan rangsangan transkripsi dan sintesis gen *androgen-dependent*.



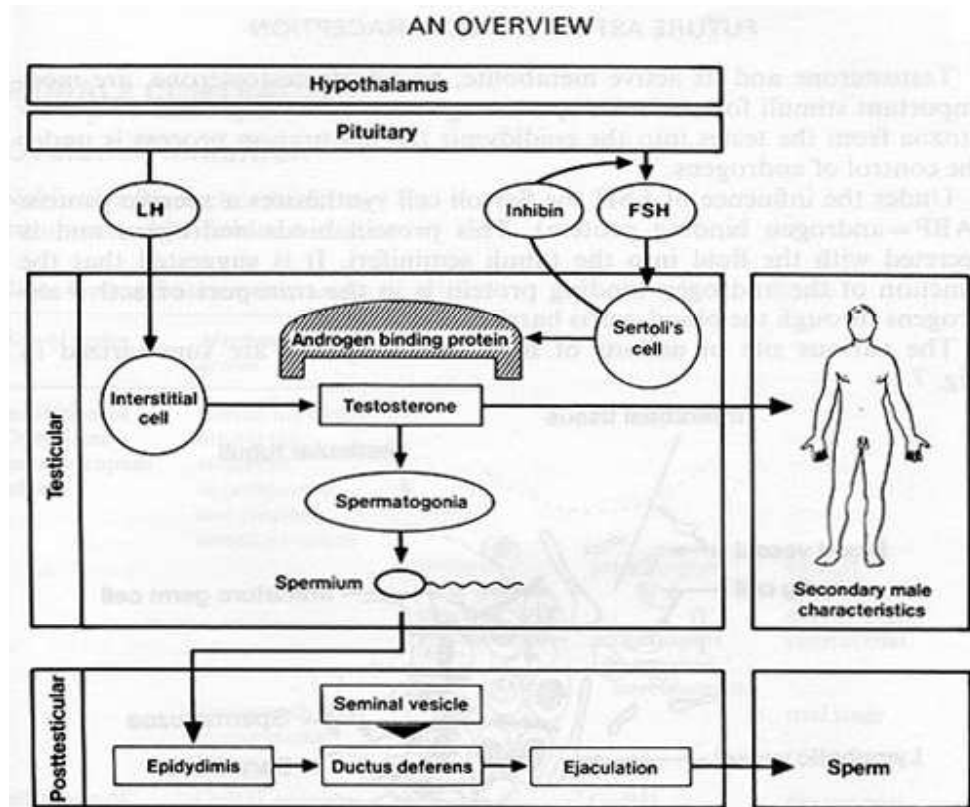
Gambar 2.3. Mekanisme Aksi Testosteron diambil dari Brinkmann¹⁴

Pada gambar di atas terlihat suatu mekanisme aksi testosteron mencapai target sel melalui difusi pasif. Testosteron terikat dengan reseptor androgen menyebabkan perubahan konformasi dan pelepasan *Heat Shock Protein* (HSP). HSP sebagai protein 90 bertanggung jawab untuk menjaga reseptor dalam keadaan inaktif dan dapat dilepaskan dari kompleks reseptor. Kehilangan protein tersebut menyebabkan pelepasan *domain* fungsional dari reseptor dan diperlukan dalam transpor nukleus, dimerisasi, dan pengikatan DNA. DHT mempunyai afinitas yang lebih tinggi dibandingkan testosteron dalam berikatan dengan reseptor androgen karena testosteron lebih cepat memisahkan diri dari reseptor. Steroid lain seperti androstenedion, estradiol, dan progesteron terikat dalam reseptor androgen dengan afinitas yang lebih rendah dibandingkan testosteron^{14,25}.

2.4. PENGATURAN FUNGSI SEKSUAL PRIA OLEH HORMON GONADOTROPIN-TESTOSTERON

Kelenjar hipofisis anterior men-sekresi dua hormon gonadotropin, yaitu FSH dan LH. Testosteron dihasilkan oleh sel interstitial Leydig bila testis dirangsang oleh LH dari kelenjar hipofisis, dan jumlah testosteron yang disekresi kira-kira sebanding dengan jumlah LH yang tersedia. Perubahan spermatogonia menjadi spermatisit dalam tubulus seminiferus dirangsang oleh FSH dari kelenjar hipofisis anterior. LH dan FSH disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior terutama akibat aktivitas saraf pada hipotalamus^{20,26,27}.

Sistem pengaturan umpan balik negatif beroperasi terus menerus untuk mengatur dengan tepat kecepatan sekresi testosteron. Hipotalamus mensekresi GnRH yang merangsang kelenjar hipofisis anterior untuk mensekresi LH. Sebaliknya LH merangsang hyperplasia sel-sel Leydig testis dan memproduksi testosteron. Testosteron memberikan umpan balik negatif ke hipotalamus, untuk menghambat produksi GnRH sehingga membatasi kecepatan pembentukan testosteron²⁷⁻²⁹.



Gambar 2.4. Pengaturan fungsi seksual pria diambil dari Handelsman ⁷

2.5. LIBIDO

Kata libido berasal dari bahasa Latin yang berarti nafsu kelamin. Libido dalam pemakaian umumnya berarti keinginan seksual. Libido merupakan dorongan naluri kreatif untuk mendapatkan kepuasan terutama kepuasan seksual. Menurut Sigmund Freud dalam ajarannya tentang psikoanalisis, libido merupakan dorongan yang berkekuatan atau yang ada energi dan berupa sesuatu yang bersifat seksual ¹¹.

Libido dapat dipengaruhi dengan cara hormonal ataupun secara non-hormonal. Libido yang dipengaruhi cara hormonal erat kaitannya dengan androgen, sedangkan dengan cara non-hormonal disebabkan karena pemakaian obat atau zat-zat tertentu

seperti *yohimbine*, kafein, *strihnin*, vitamin E, serta obat-obatan yang termasuk dalam golongan aprodisiaka. Ginseng jawa merupakan contoh tanaman yang telah diketahui mampu meningkatkan libido pada hewan percobaan. Yohimbin dan kafein berefek terhadap vasodilatasi yang kuat terhadap pembuluh darah, sehingga menyebabkan ereksi pada laki-laki. Strihnin menyebabkan perangsangan pada semua bagian susunan saraf pusat. Sedangkan vitamin E selain berfungsi melancarkan fungsi alat kelamin, melalui pengaturan susunan saraf pusat dan produksi hormon gonadotropin, juga memperhebat peredaran darah setempat dalam alat kelamin^{11,30,31}.

Ereksi adalah fenomena yang dihasilkan oleh vasodilatasi arterial yang berhubungan dengan relaksasi otot *corpora*. Hal ini memungkinkan darah untuk mengalir ke dalam ruang *cavernosa*. Bukti terbaru menyatakan bahwa hambatan vena berguna untuk mempertahankan darah di dalam *corpora*. Kenaikan hambatan vena merupakan akibat dari tekanan eksternal oleh *corpora*, bukan karena vasokonstriksi. Banyak teori terdahulu menyatakan bahwa vaskuler mengalihkan darah ke dalam *corpora* pada saat ereksi dan sebaliknya terbuka untuk mengosongkan darah pada saat detumesen. Tidak ada bukti yang dapat dipercaya untuk mendukung konsep ini, dan dilatasi yang sederhana pada arteri mensuplai penis dan *trabecula* dari *corpora* adalah cukup untuk menjelaskan mekanisme vaskuler pada saat ereksi³².

Ereksi dapat terjadi sebagai tanggapan stimuli psikogenik yang timbul pada korteks serebri (fantasi) seperti halnya rangsangan yang berhubungan dengan penglihatan dan pendengaran. Stimuli ini turun dari pusat syaraf tertinggi ke tulang belakang. Sebagai alternatif, rangsangan berupa rabaan pada penis dapat

menghasilkan ereksi melalui suatu busur refleksi yang mengirimkan sinyal melalui tulang belakang pada segmen sacral tanpa naik ke otak. Suplai parasimpatik nampak seperti mekanisme kontrol neurologik untuk ereksi. Ereksi tetap diproduksi oleh stimuli psikogenik seperti khayalan dan material erotis. Hal tersebut ditengahi oleh jalan kecil yang menghubungkan *cortex cerebri* ke *thoracolumbar* dari T10 ke T12. Sebaliknya, kurang dari 10% pasien dengan luka di atas T12 dapat mencapai ereksi sebagai jawaban atas stimuli psikogenik tersebut. Peningkatan ini lebih dari 50% pada pasien dengan luka pada lumbal³².

Semua perasaan seksual diciptakan di otak. Hal ini membuat otak menjadi bagian yang sangat penting dalam pengaturan fungsi seksual. Dua area terpisah pada otak yang bertanggung jawab untuk perasaan seksual adalah hipotalamus dan korteks serebri. Hipotalamus memberi himbauan dasar untuk menemukan makanan, melarikan diri dari bahaya, untuk berjuang/ berkelahi melindungi diri kita dan untuk perilaku seksual. Korteks serebri merekam informasi yang kita pelajari, dan pengalaman yang kita punyai. Hal ini membantu kita menentukan bagaimana kita berpikir, merasakan dan bertindak. Area otak ini juga area otak yang membuat kita sadar akan adanya sensasi seksual. Korteks serebri mengendalikan libido kita berdasarkan norma-norma seksual yang ada di sekitar kita. Korteks serebri juga mengatur pengolahan informasi seksual, membuat keputusan seksual, mengingat memori seksual, mengembangkan khayalan seksual dan evaluasi resiko seksual^{32,33}.

Pengujian terhadap efek bertambahnya libido dari suatu zat, umumnya dilakukan dengan cara melihat efek androgenik (cara hormonal), yaitu dengan cara

menimbang bobot jengger ayam jantan yang telah diberi obat peningkat gairah seksual setelah beberapa waktu. Cara ini tidak sesuai dilakukan bila tanaman atau obat yang diteliti mampu meningkatkan gairah seksual yang mekanisme kerjanya tidak secara hormonal^{34,35}.

Percobaan lain untuk melihat bertambahnya libido dilakukan dengan cara mengamati tingkah laku seksual tikus yang meliputi pendekatan (*introduksi*) dan penunggangan (*climbing*). Cara ini lebih tepat digunakan untuk meneliti tanaman atau obat peningkat gairah seksual yang belum diketahui mekanisme aksinya dalam meningkatkan gairah seksual^{34,36,37}.

2.6. TINDAKAN SEKSUAL PRIA

Sumber impuls terpenting untuk menimbulkan tindakan seksual pria adalah *glans penis*, karena *glans penis* mengandung sistem organ terakhir sensoris yang sangat rapi yang menghantarkan ke susunan saraf pusat suatu kesan modalitas khusus yang dinamakan kesan seksual. Meningkatnya hasrat seksual dapat disebabkan pengisian berlebihan organ seksual dengan cairan ejakulasi. Infeksi dan peradangan organ seksual kadang-kadang hampir selalu menyebabkan hasrat seksual yang terus-menerus, dan obat aprodisiaka seperti kantarida, meningkatkan hasrat seksual dengan mengisi mukosa kandung kemih dan uretra. Rangsangan psikis yang sesuai dapat sangat meningkatkan kemampuan seseorang untuk melakukan tindakan seksual. Memikirkan gagasan seksual atau mimpi sedang melakukan hubungan seksual dapat menyebabkan terjadinya tindakan seksual pria dan mencapai puncaknya pada ejakulasi²⁰.

Terdapat tiga stadium dalam tidakan seksual pria, yaitu ereksi, emisi dan ejakulasi.

a. Ereksi.

Ereksi merupakan efek pertama perangsangan seksual pria dan derajat ereksi sebanding dengan derajat perangsangan, baik oleh psikis ataupun fisik. Ereksi disebabkan oleh impuls parasimpatis yang berjalan dari bagian sakral *medula spinalis* melalui *nervi erigentes* ke penis. Impuls parasimpatis ini melebarkan arteri penis dan mungkin serentak menyebabkan konstriksi pada vena-vena, jadi memungkinkan darah arteri mengalir dengan tekanan tinggi masuk ke jaringan ereksi penis.

Jaringan erektil penis tidak lain merupakan sinusoid *sinus cavernosus* yang besar yang dalam keadaan normal relatif kosong tetapi sangat melebar bila darah arteri mengalir masuk dengan tekanan, karena pengeluaran melalui vena sebagian terhambat. Badan erektil juga dikelilingi oleh selubung fibrosa yang kuat, oleh karena tekanan tinggi dalam sinusoid menyebabkan pengembangan jaringan erektil sedemikian rupa sehingga penis menjadi keras dan memanjang^{20,32}.

b. Emisi dan Ejakulasi

Emisi dan ejakulasi merupakan puncak tindakan seksual pria. Bila rangsangan seksual menjadi sangat kuat, pusat-pusat refleks *medula spinalis* mulai memancarkan impuls simpatis yang meninggalkan *medula spinalis* pada L-1 dan L-2 dan menuju ke organ genitalis melalui *plexus hypogastricus* untuk menimbulkan emisi, yang merupakan pendahulu ejakulasi.

Emisi diduga dimulai dengan kontraksi epididimis, vasdeferens, dan ampulla untuk menyebabkan pendorongan sperma masuk uretra interna. Kemudian kontraksi pada vesika seminalis dan otot-otot yang meliputi kelenjar prostat mengeluarkan cairan seminalis dan cairan prostat, mendorong sperma kedepan. Semua cairan ini bercampur dengan mukus yang telah disekresi oleh kelenjar *bulbouretralis* untuk membentuk semen.

Pengisian uretra interna menimbulkan sinyal yang dihantarkan melalui *nervus pudendus* ke daerah sakral *medula spinalis*. Selanjutnya impuls ritmis saraf dikirim dari *medula spinalis* ke otot-otot yang meliputi basis jaringan erektil, menyebabkan peningkatan tekanan ritmik yang seperti gelombang pada jaringan tersebut, yang mendorong semen dari uretra keluar. Ini merupakan proses ejakulasi^{20,32}.

2.7. PENGUKURAN LIBIDO PADA HEWAN PERCOBAAN

Tikus galur wistar merupakan bagian dari spesies Norway Rat (*Rattus norvegicus*). Tikus wistar adalah hewan yang sering dipergunakan dalam berbagai penelitian, termasuk penelitian hormon dan pengamatan tingkah laku kopulasi yang berkaitan dengan libido. Berat badan tikus jantan galur wistar antara 200-400 gram, dengan lama waktu hidup 2,5 sampai dengan 3 tahun. Masa pubertas tikus adalah 50±10 hari¹⁵.

Standar perawatan tikus wistar sebagai hewan percobaan meliputi makanan, minuman, dan lingkungan pada kandang diantaranya temperatur, kelembaban dan intensitas cahaya. Tikus wistar memerlukan asupan makanan sebanyak 5 gram/100 gram berat badan dan konsumsi cairan 8-11 ml/gram berat badan dalam 24 jam.

Temperatur kandang yang diperlukan untuk perawatan tikus wistar adalah 21-24°C dengan rata-rata kelembaban 40-60%. Intensitas cahaya yang diperlukan adalah 75-125 fc, dengan siklus siang-malam sebanyak 12-12 jam atau 14-10 jam^{15,37}.

Kopulasi untuk mendapatkan gambaran tentang libido pada hewan percobaan dilihat dengan banyaknya jumlah pendekatan (*introduksi*) dan penunggang (*climbing*). Tingkah laku pendekatan (*introduksi*) pada tikus diperlihatkan dengan membaui kelamin tikus betina. Munculnya libido tikus jantan dipengaruhi oleh faktor hormonal, kondisi tubuh, umur dan non hormonal yang meliputi suhu, kebisingan, cahaya, luas kandang dan faktor tikus betina. Penelitian dibuat sedemikian rupa sehingga faktor umur, kondisi tubuh, suhu, kebisingan, luas kandang dan cahaya tidak menimbulkan perbedaan pada setiap kelompok. Kopulasi terjadi pada saat tikus betina galur wistar berada pada siklus *oestrus*. Periode *oestrus* tikus betina galur wistar terjadi selama 9-15 jam ditandai dengan peningkatan aktifitas, telinganya bergetar pada saat digoyangkan punggungnya, stimulasi pada daerah *pelvic* akan menyebabkan posisi tikus menjadi lordosis, vulva membengkak dan pada usap vagina didapatkan gambaran 100% sel epitel tanduk³⁸⁻⁴⁰.

2.8. PATOFISIOLOGI

