

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Mencit (*Mus musculus*)

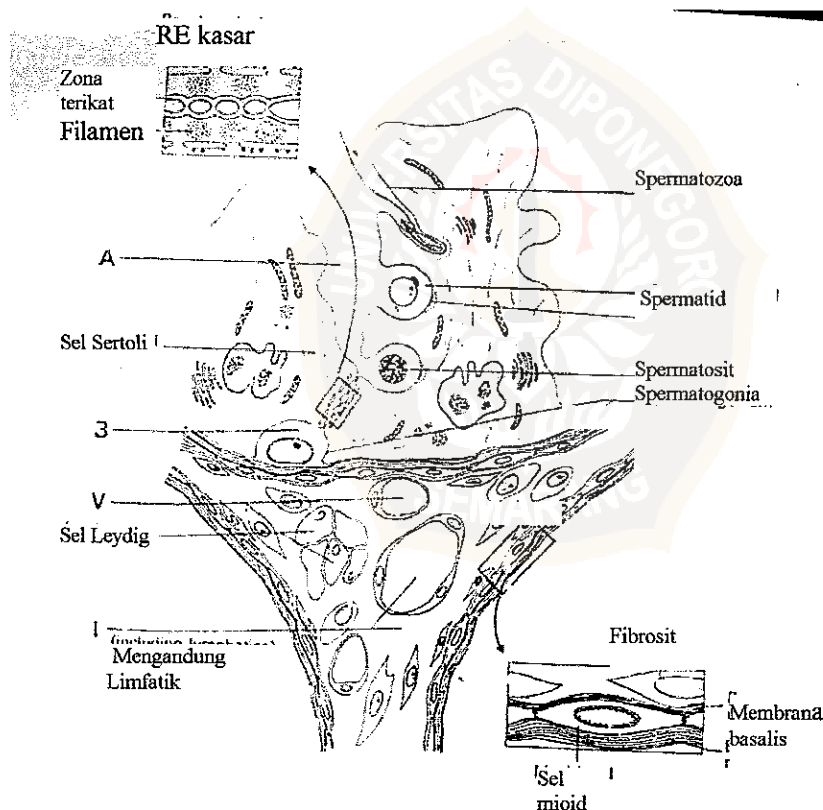
Mencit mempunyai berat badan yang bervariasi, umumnya pada umur 4 minggu, berat badan mencapai 18-20 gram, mencit dewasa dapat mencapai 30-40 gram. Mencit jantan beratnya mencapai 20-40 gram dan betina 18-35 gram. Mencit memakan segala macam makanan (*Omnivorus*), dapat hidup pada suhu lingkungan tinggi dan rendah. Lama hidup mencit 1-3 tahun, umur sapih 21 hari sedangkan umur dewasanya 35 hari, dengan suhu tubuhnya berkisar 35-39 °C rata-rata 37,4<sup>0</sup>C (Mangkoewidjoyo,1988).

#### 2.2 Struktur mikroanatomi testis

Testis merupakan kelenjar penghasil gamet, cairan mani dan hormon. Bentuknya bulat lonjong, sepasang, terletak di bagian kiri kanan penis dan berada dalam skrotum. Dalam testis terdapat tubulus seminiferus tempat dihasilkan spermatozoa serta hormon inhibin, ABP (androgen binding protein) dan estrogen. Testis dilindungi oleh jaringan fibrosa konektivus dan tunika albuginea ( Rugh,1968). Berat testis normal berdasarkan penelitian Fajariyah (1999) pada mencit Swiss Webster dengan berat 17-21 gram berumur 4 minggu adalah 74,5 mg.

Johnson and Everitt (1988) menyatakan bahwa testis terdiri dari 4 bagian utama (terlihat pada gambar 01), yaitu :

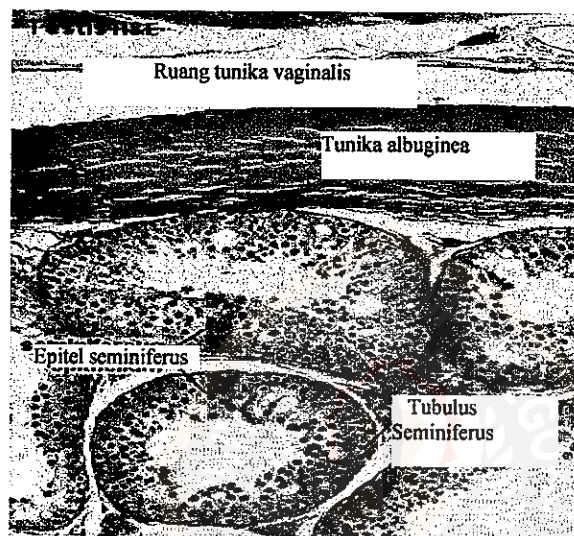
1. Bagian intravaskular (I)
2. Bagian interstitial, yang mengandung sel-sel limfatik dan tempat terjadinya sintesis hormon androgen (V).
3. Bagian basal intratubular dari tubulus seminiferus, merupakan tempat terjadinya pembelahan mitosis selama proses spermatogenesis (B).
4. Bagian adluminal intratubular dari tubulus seminiferus, merupakan tempat terjadinya proses spermatogenesis pada tahap pembelahan meiosis (A).



Gambar 01. Lapisan-lapisan dalam organ testis. I= bagian vaskuler, V=bagian basal, B= bagian intratubular dan A=bagian adluminal (dikutip dari Johnson and Everitt,1988)

### 2.2.1 Tubulus seminiferus

Testis terdiri dari banyak sekali tubulus seminiferus yang dikelilingi oleh kapsul berserat atau trabekula melintas masuk dari tunika albuginea untuk membentuk kerangka atau stroma untuk mendukung tubulus seminiferus (Tomaszewska & Manika, 1991).

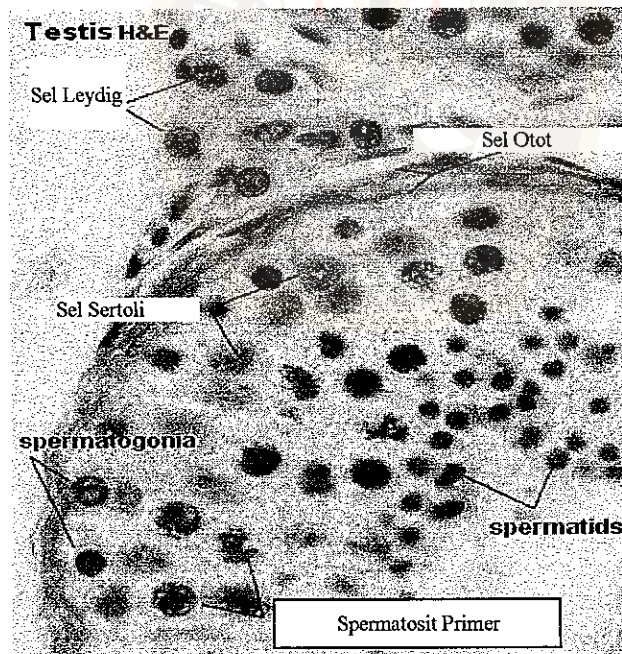


Gambar 02. Epitel tubulus seminiferus (dikutip dari Kretser, 2002)

Tubulus seminiferus merupakan tubulus yang bermuara di suatu saluran rete testis. Irisan tubulus seminiferus memperlihatkan adanya epitel germinal, terdiri dari dua macam sel yaitu sel spermatogenik dan sel non spermatogenik. (Yatim, 1990; Holstein *et al.*, 2003) menyatakan epitel germinal terdiri dari spermatogonium, spermatosit dan spermatid. Sel spermatogenik terdiri dari 6-8 lapis sel yang berada pada membran basalis. Sel spermatogenik adalah derivat gamet terdiri dari spermatogonia, spermatosit, spermatid dan spermatozoa. Sel

non spermatogenik disebut dengan sel Sertoli terletak berseling dengan sel spermatogenik, puncak mencapai lumen tubulus tingginya setebal epitel germinal (Yatim, 1990 dan Burkitt *et al.*, 1999). Epitel germinal ini disebut dengan epitel seminiferus yang dikelilingi jaringan fibrosa konektivus yang tipis (Rugh, 1968). Sel Sertoli merupakan sel non spermatogenik yang berperan memberikan dukungan dan nutrisi dalam perkembangan spermatozoa (Burkitt *et al.*, 1999).

Tubulus seminiferus mengandung jaringan interstitial (Tomaszewska & Manika, 1991). Jaringan interstitial tersebut disebut dengan sel Leydig yang berukuran besar. Sel Leydig adalah tempat penghasil hormon testosteron (Burkitt *et al.*, 1999).



Gambar 03. Irisan tubulus seminiferus dengan sel spermatogenik, sel Sertoli dan sel Leydig (dikutip dari Kretser, 2002)

Diameter tubulus seminiferus normal berdasarkan penelitian Fajariyah (1999) pada mencit (*Mus musculus*) Swiss Webster adalah 162,206  $\mu\text{m}$  sedangkan tebal epitelnya adalah 59,153  $\mu\text{m}$ .

### 2.3 Spermatogenesis

Spermatogenesis adalah suatu proses kompleks yang meliputi pembelahan mitosis yang memproduksi sejumlah besar sel, pembelahan meiosis untuk menghasilkan keturunan dengan jumlah kromosom setengah dari jumlah kromosom induknya (haploid), dan diferensiasi sel spermatid menjadi spermatozoa. Siklus epitel seminiferus tikus selama 12 hari, sedangkan lama spermatogenesis 48 hari (Johnson and Everitt, 1988).

Spermatogenesis berlangsung di epitel germinal, terbagi dalam 3 tahap yaitu spermatositogenesis, meiosis dan spermiogenesis. Pada spermatositogenesis merupakan tahap proliferasi yaitu tahap perkembangan spermatogonia menjadi spermatosit. Pada tahap meiosis terjadi dua tahap yaitu meiosis I dan meiosis II, merupakan tahap perkembangan spermatosit menjadi spermatid. Tahap spermiogenesis merupakan tahap transformasi yaitu tahap perubahan bentuk dan komposisi spermatid yang bundar menjadi bentuk cebong yang memiliki kepala, leher dan ekor yang dapat bergerak. Spermatogenesis terjadi secara berkala pada tubulus seminiferus dan membentuk suatu siklus disebut siklus epitelium seminiferus (Yatim, 1990).

### 2.3.1 Spermatositogenesis

Spermatositogenesis merupakan tahap pembelahan mitosis yang dimulai saat memasuki masa pubertas, dimana terdapat suatu populasi sel benih yang disebut dengan spermatogonia A0. Spermatogonia A0 berproliferasi secara lambat pada bagian basal tubulus seminiferus yang menghasilkan spermatogonia dengan penampakan morfologi yang berbeda disebut dengan spermatogonia tipe A1. Masing-masing spermatogonia tipe A1 mengalami pembelahan mitosis sebanyak 6 kali sampai dihasilkan 64 sel anakan. Spermatogonia pada tikus diklasifikasikan menjadi 6, yaitu spermatogonia tipe A1, tipe A2, tipe A3, tipe A4 selama pembelahan mitosis pertama sampai ketiga, dan spermatogonia intermediet setelah pembelahan mitosis keempat, sedangkan pembelahan mitosis kelima menghasilkan spermatogonia tipe B, dan pembelahan mitosis keenam menghasilkan spermatosit primer (Johnson and Everitt, 1988).

### 2.3.2 Pembelahan meiosis

Pembelahan meiosis terjadi pada daerah adluminal tubulus seminiferus, dimana setiap spermatosit primer mengalami pembelahan meiosis menjadi dua sel spermatosit sekunder. Spermatosit sekunder masing-masing mengandung 1 set kromosom haploid, selanjutnya spermatosit sekunder mengalami pembelahan menjadi spermatid awal. Jadi, dari 64 sel spermatosit primer ketika memasuki tahap meiosis dapat menghasilkan spermatid sebanyak 256 (Johnson and Everitt, 1988).

### 2.3.3 Spermiogenesis

Junqueira and Carneiro (1991) menyatakan bahwa, spermiogenesis adalah proses diferensiasi sel spermatid menjadi sel spermatozoa yang meliputi berbagai tahapan diantaranya :

1. Pada Aparatus Golgi, pembentukan granula proakrosomal yang kaya karbohidrat pertama kali terjadi. Granula-granula yang tersebar ini menjadi satu granula yang besar
2. Secara serentak, sentriol bermigrasi ke kutub posterior spermatid dari salah satu sentriol tumbuh flagelum yang bergelombang pada permukaan sel untuk membentuk ekor spermatozoa, sedangkan sentriol lain bermigrasi membentuk leher sekitar bagian permulaan ekornya.
3. Pada saat yang sama, sitoplasma bergeser ke arah flagelum dan meliputi bagian tersebut. Pada saat ini berlangsung, bagian sitoplasma yang tidak digunakan untuk pembentukan spermatozoa dibuang sebagai badan residu yang difagosit oleh sel Sertoli.
4. Mitokondria lambat laun bergerak ke arah flagelum dan terjadi konsentrasi organel-organel lain yang berkaitan dengan pergerakan sel yang memerlukan banyak energi ke bagian flagelum.
5. Kromatin inti memadat dan menjadi masa padat homogen.

## **2.4 Hormon yang berperan dalam spermatogenesis**

### **2.4.1 LH (*Luteinizing Hormon*)**

LH merupakan suatu glikoprotein yang mengandung heksosa manosa dan galaktosa heksosamin, N-Asetilgalaktosamin, N-Asetilglukosamin dan Metil Pentosa Fukosa, selain itu mengandung asam sialat (Ganong, 1997). LH disekresi oleh pituitari anterior yang menstimulasi sel Leydig menghasilkan testosteron (Johnson and Everitt, 1988). LH mengikat reseptor membran plasma sel Leydig dan mengaktifkan siklus AMP intraseluler, aksi pengikatan LH dan reseptor ini meningkatkan pemecahan kolesterol menjadi testosteron (Granner, 2000).

### **2.4.2 FSH (*Folikel Stimulating Hormon*)**

FSH merupakan glikoprotein sama seperti LH. FSH mempermudah tingkat terakhir pematangan spermatid, pengaruh ini timbul melalui kerjanya pada sel Sertoli (Ganong, 1997). FSH mengikat sel Sertoli untuk mengawali sintesis ABP. ABP merupakan suatu glikoprotein yang mengikat testosteron. Ikatan antara ABP dengan testosteron dan FSH yang akan berperan dalam spermatogenesis (Granner, 2000).

### **2.4.3 Testosteron**

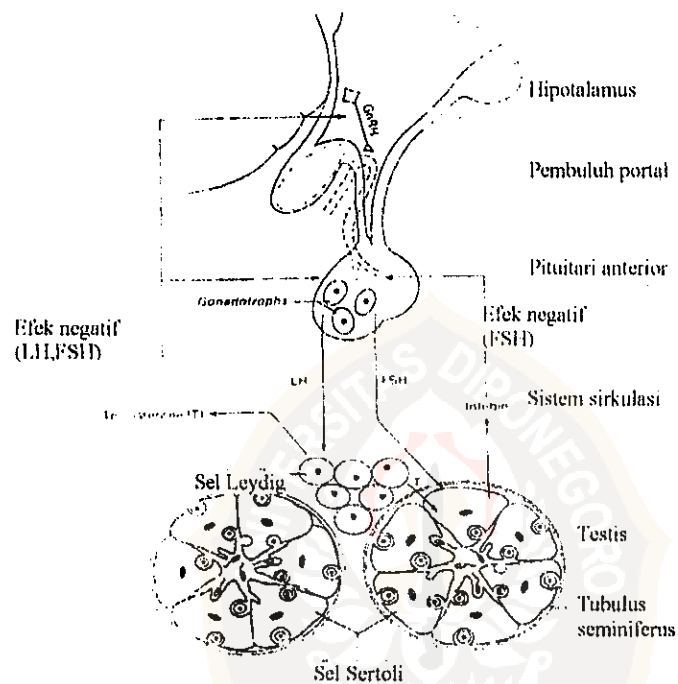
Testosteron terbentuk dari kolesterol di sel Leydig yang distimulasi oleh LH. Metabolisme testosteron melalui 2 cara yaitu reaksi oksidasi rantai 17 dan reaksi reduksi dua rantai 3 keton yang terjadi pada jaringan target dan menghasilkan DHT (Granner, 2000). Testosteron berperan dalam regulasi spermatogenesis, disamping itu juga dapat mengakibatkan meningkatnya biosintesis protein sebagai respon anaboliknya (Ganong, 1997).



## 2.5 Regulasi Hormonal Terhadap Spermatogenesis

Johnson and Everitt (1988), menyatakan bahwa regulasi hormonal pada spermatogenesis terdiri dari dua jalur (Digambarkan pada Gambar 04), yaitu :

1. Pengaturan spermatogenesis oleh testosteron dalam tubulus seminiferus
2. Pengaturan sekresi testosteron dari sel Leydig oleh hipofisis



Gambar 04. Regulasi hormonal spermatogenesis (dikutip dari Johnson and Everitt, 1988)

Spermatogenesis diregulasi oleh tiga hormon kelamin yaitu LH, testosteron dan FSH. LH merupakan suatu glikoprotein yang bertanggung jawab dalam produksi testosteron dengan menstimulasi sel-sel Leydig untuk menghasilkan testosteron. Testosteron baik dalam bentuk testosteron maupun dalam bentuk dihidroksitestosteron (DHT) dipindahkan ke tubulus seminiferus kemudian berikatan dengan reseptor androgen di dalam sel-sel Sertoli dan beraksi

bersama dengan FSH dalam mengatur produksi spermatozoa. Testosteron juga berperan dalam perubahan anatomi, fisiologi, maupun tingkah laku (Johnson and Everitt, 1988). Mekanisme peningkatan kadar testosteron terjadi melalui stimulasi LH dan konversi sterol menjadi testosteron (Kreutz, 2003).

FSH bertanggung jawab dalam proses spermatogenesis (Kreutz, 2003), FSH bersama dengan testosteron menstimulasi sel Sertoli yang berperan memberikan nutrisi dalam proses spermatogenesis (Johnson and Everitt, 1988).

## 2.5 Pasak Bumi (*Eurycoma longifolia* Jack)

*Eurycoma longifolia* Jack sering dikenal dengan nama pasak bumi, termasuk dalam familia *Simarubaceae*, merupakan tanaman semak, daun panjang mengumpul di cabang, tinggi kurang lebih 2 meter, berbatang kecil dan berkayu, akar menembus jauh ke dalam tanah (Anonim,1999). *Eurycoma longifolia* Jack tidak mengandung zat racun, memiliki rasa pahit di semua bagian dan hanya kulit akar yang digunakan sebagai obat (Heyne,1987). *Eurycoma longifolia* Jack banyak di temukan di daerah Sumatra dan Kalimantan, bagian yang sering digunakan adalah bagian akarnya (Anonim,2003).

### 2.5.1 Kandungan bahan aktif dan peranannya

Akar pasak bumi dipercaya dapat meningkatkan gairah seks pada pria, dan sebagai obat berbagai penyakit diantaranya malaria, demam dan disentri amuba. Hal tersebut karena kandungan aktif yang dimilikinya berupa eurikomalakton, eurikomanon, dan eurikomanol yang berperan mengobati penyakit malaria,

disentri amuba, dan mencegah demam. Saponin yang terkandung dalam tanaman ini berkhasiat dalam meningkatkan nafsu makan, sedangkan kandungan sterol dalam tanaman ini yang terdiri dari sitosterol dan stigmasterol yang terkait dengan aktivitas seksual yaitu berperan dalam biosintesis hormon testosteron (Anonim, 1999), selain itu juga terdapat berbagai mineral (Fe, Co, Mg dan Zn) yang berperan sebagai kofaktor enzim yang terlibat dalam pembentukan hormon-hormon androgen dan maturasi alat kelamin (Purwastyastuti, 1995).

Gunawan (1999) menyatakan beberapa senyawa yang terkandung dalam pasak bumi yang terkait dengan aktivitas seksual adalah :

1.  $\beta$ -Sitosterol terdapat di akar berfungsi sebagai bahan baku pembuat hormon steroid, merangsang pengeluaran androgen, menghambat pengeluaran estrogen, mencegah hiperlipoprotein.
2. N-nonakosana yang juga terkandung dalam akar berfungsi merangsang sistem saraf pusat.
3. Neoklovena yang terkandung dalam seluruh tanaman ini berfungsi merangsang semangat dan mengurangi letih.

Kreutz (2003) menyatakan bahwa kandungan aktif dari pasak bumi dapat meningkatkan produksi testosteron. Peningkatan hormon tersebut melalui beberapa cara, antara lain :

1. Peningkatan kadar LH dan FSH dengan menstimulasi kelenjar adenohipofisis, dimana LH berperan untuk meningkatkan produksi testosteron dan FSH bertanggungjawab dalam produksi spermatozoa.

2. Peningkatan kadar LH dan FSH diregulasi oleh GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormon*).
3. Mekanisme peningkatan kadar testosteron melalui stimulasi LH dan konversi sterol menjadi testosteron.

## 2.6 Hipotesis

Pasak bumi (*Eurycoma longifolia* Jack) merupakan obat tradisional pemacu reproduksi yang mengandung senyawa kimia golongan sterol terdiri dari sitosterol dan stigmasterol. Sterol yang terdapat dalam pasak bumi merupakan bahan baku pembentuk hormon reproduksi. Pasak bumi diduga berfungsi dalam peningkatan kadar testosteron dan FSH, dimana testosteron bersama dengan FSH berperan dalam spermatogenesis. Sasaran aktivitas testosteron dan FSH berada dalam testis yaitu dalam tubulus seminiferus, sehingga diduga pemberian seduhan serbuk akar pasak bumi dapat mempengaruhi struktur testis meliputi diameter tubulus seminiferus, tebal epitel tubulus seminiferus dan bobot testis.