

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Infertilitas

1. Definisi Infertilitas

Infertilitas adalah ketidakmampuan untuk hamil setelah sekurang-kurangnya satu tahun berhubungan seksual sedikitnya empat kali seminggu tanpa kontrasepsi (Heffner & Schust, 2008)

Infertilitas adalah bila pasangan suami istri, setelah bersanggama secara teratur 2-3 kali seminggu, tanpa memakai metode pencegahan belum mengalami kehamilan selama satu tahun (Susantha, 2008)

2. Jenis Infertilitas

Jenis infertilitas ada dua yaitu infertilitas primer dan infertilitas sekunder. Infertilitas primer adalah kalau istri belum pernah hamil walaupun bersanggama tanpa usaha kontrasepsi dan dihadapkan pada kepada kemungkinan kehamilan selama dua belas bulan.

Infertilitas sekunder adalah kalau istri pernah hamil, namun kemudian tidak terjadi kehamilan lagi walaupun bersanggama tanpa usaha

kontrasepsi dan dihadapkan kepada kemungkinan kehamilan selama dua belas bulan (Ilyas, 2008)

3. Penyebab Infertilitas

a. Masalah ejakulasi

Ejakulasi retrograde yang berhubungan dengan diabetes, kerusakan saraf, obat-obatan atau trauma bedah.

b. Faktor lain

Adapun yang berpengaruh terhadap produksi sperma atau semen adalah infeksi yang ditularkan melalui hubungan seksual, stress, nutrisi yang tidak adekuat, asupan alkohol berlebihan dan nikotin.

c. Faktor pekerjaan

Produksi sperma yang optimal membutuhkan suhu di bawah temperature tubuh, Spermatogenesis diperkirakan kurang efisien pada pria dengan jenis pekerjaan tertentu, yaitu pada petugas pemadam kebakaran dan pengemudi truk jarak jauh (Rizal & Nasrullah, 2004).

B. Cabe Jawa

1. Definisi Cabe Jawa

Cabe jawa merupakan tanaman tahunan yang banyak tumbuh di dataran rendah sampai pada ketinggian 600 meter dari permukaan

laut. Daerah sentra produksi cabe jawa diantaranya adalah di Madura yang meliputi seluruh Kabupaten, Lamongan, dan Lampung serta Sumatera Selatan (Taryono, 2004).

Di Indonesia, cabe jawa telah menyebar ke Pulau Jawa, Sulawesi Utara, Bali, Sumatera Selatan, dan Kalimantan Selatan. Hal ini memunculkan beberapa nama untuk cabe jawa, tergantung daerahnya, seperti campli puta (Manado), lada panjang (Minang), dan sebagainya (Winarto, 2008).

2. Klasifikasi Cabe Jawa

Cabe jawa memiliki beberapa nama daerah, yaitu: di Sumatera disebut lada panjang, cabai jawa, cabai panjang. Di jawa, namanya cabean, cabe alas, cabe areuy, cabe jawa, cabe sula. Klasifikasi cabe jawa :

Tabel 1. Klasifikasi Cabe Jawa

Kingdom	Plantae
Subkingdom	Viridaeplantae
Filum	Magnoliophyta
Subfilum	Spermatophyta
Intrafilum	Angiospermae
Kelas	Magnoliopsida
Subkelas	Magnoliidae
Superorder	Piperanae
Ordo	Piperales
Family	Piperaceae
Genus	Piper
Spesifik epitet	Retrofractum
Spesies	<i>Piper retrofractum</i> Vahl

3. Morfologi Cabe Jawa

Secara morfologi cabe jawa mempunyai bagian- bagian yang tidak berbeda dari tanaman lainnya, yaitu akar, batang, daun, bunga, dan buah. Cabe Jawa punya dua akar yaitu akar utama, berada dalam tanah dan berfungsi untuk menyerap unsur hara dan air dari dalam tanah, panjangnya 1-2 meter, dan akar lekat yang panjangnya 3-5 cm, berada di atas permukaan tanah yang berfungsi untuk melekatkan batang sehingga tanaman dapat memanjang (Rostiana, 2006).

Daun berbentuk bundar telur sampai lonjong, tunggal berseling, pangkal tumpul, ujung meruncing, bertulang menyirip terdiri dari 3-5 pasang, permukaan daun bagian atas licin dan bagian bawah berbintik, daun muda berwarna hijau kekuningan, dan daun tua berwarna hijau mengkilap. Lebar daun 5-10 cm, panjangnya 14-19 cm.

Bunga majemuk dan berkelamin tunggal. Bunga majemuk tersebut tersusun dalam bentuk bulir. Panjang tangkai bunga dapat mencapai 0,5-2,0 cm. Benang sari berjumlah 2-3 buah, tangkai sari pendek, dan berwarna kuning. Putik berjumlah 2-3 buah dan berwarna hijau kekuningan (Rostiana, 2006).

Buah cabe jawa berbentuk silinder, berukuran 4-6 cm. Buah muda berwarna hijau, setelah cukup tua berwarna kuning gading, dan setelah masak akan berwarna merah (Singgih, 2006).



Gambar 3. Buah Cabe Jawa (*Piper retrofractum* Vahl)

4. Kandungan Cabe Jawa

Senyawa kimia yang terkandung dalam cabe jawa antara lain beberapa jenis alkaloid seperti piperine, piperlonguminine, sylvatine, guineensine, piperlongumine, filifiline, sitosterol, methyl piperate, asam amino serta minyak atsiri sebagai alkaloid utama yang terkandung dalam cabe jawa (Nuraini, 2003).

Buah cabe jawa mengandung zat pedas piperine, chavicine, palmetic acids, tetrahydropiperic acids, 1-undecylenyl-3, 4- methylenedioxy benzene, piperidin, minyak atsiri , N-isobutyldekatrans- 2-trans-4- dienamide dan sesamin. Piperine mempunyai daya antipiretik, analgesik, antiinflamasi dan menekan susunan saraf pusat. Bagian akar mengandung piperine, piplartine, dan piperlonguminine (Rukmana, 2003).

C. Zinc (Zn)

1. Definisi Zinc (Zn)

Zinc (Zn) adalah salah satu mineral yang paling penting dan esensial yang dibutuhkan tubuh. Zinc melakukan banyak fungsi seperti yang digunakan dalam tubuh untuk mensintesis 100 enzim, membangun sistem kekebalan tubuh, dan membantu untuk mempertahankan indera penciuman dan rasa. Hal ini juga disebut mineral seks karena penting untuk libido, serta memproduksi dan mempertahankan hormon testosteron (Linder, 2006).

2. Fungsi dan Manfaat Zinc (Zn)

Zinc (Zn) merupakan zat gizi yang esensial dan telah mendapat perhatian yang cukup besar akhir-akhir ini. Zinc berperan di dalam bekerjanya lebih dari 10 macam enzim. Berperan di dalam sintesa Dinukleosida Adenosin (DNA) dan Ribonukleosida Adenosin (RNA), dan protein. Maka bila terjadi defisiensi zinc dapat menghambat pembelahan sel, pertumbuhan dan perbaikan jaringan (WHO, 2006)

Zinc (Zn) merupakan mineral yang berperan sebagai kofaktor lebih dari 100 enzim dan penting untuk metabolisme asam nukleat dan sintesis protein. Zinc menstimulasi aktivitas lebih dari 100 enzim yang memiliki fungsi penting bagi tubuh termasuk produksi insulin, membuat sperma dan memainkan peran penting dalam sistem imun dan sintesis DNA. Zinc membantu penyembuhan luka dan membantu pasien mempertahankan kemampuan dalam pengecap dan pembauan (Ermayani, 2010).

Zinc merupakan komponen penting dari tubuh dan merupakan konstituen penting dari sel. Unsur zinc ini adalah elemen penting untuk mengaktifkan fungsi beberapa enzim dalam tubuh yang memainkan peran penting dalam kegiatan metabolisme tubuh yang berbeda. Di samping itu, memainkan peran utama dalam penyembuhan luka, membangun sistem kekebalan tubuh, dan dibutuhkan dalam sintesis DNA. Di antara banyak fungsi, zinc mendukung pertumbuhan normal dan perkembangan selama kehamilan, dan merupakan komponen yang sangat diperlukan dalam pengembangan sperma, ovulasi, dan pembuahan (Chandra, 2010).

Defisiensi zinc dilaporkan juga mampu menghambat proses spermatogenesis dan menyebabkan degenerasi sel benih serta mengakibatkan degenerasi epitel tubuli seminiferus dan menghentikan produksi spermatozoa sehingga menurunkan konsentrasi spermatozoa (Afifa, 2010).

3. Kebutuhan Zinc (Zn)

Kebutuhan zinc harus memperhitungkan *bioavailability* dari bahan makanan yang mengandung zinc. Yang dimaksud dengan *bioavailability* zinc adalah efek dari setiap proses; baik fisik, kimia maupun fisiologis yang berpengaruh terhadap jumlah zinc yang diserap dari bahan makanan sampai menjadi bentuk biologis yang aktif untuk dapat dimanfaatkan bagi kebutuhan fungsional (Almatsier, 2002).

Defisiensi zinc ditandai dengan kehilangan nafsu makan, pada anak pertumbuhan terhambat, pada anak laki-laki kelenjar kelamin mengecil, kehilangan daya kecap dan rambut yang berwarna suram (Lestari, 2012).

Bagi bayi umur 0 - 6 bulan, kebutuhan hariannya yang cukup (AI = adequate intake) akan zinc adalah 2.0 miligram per hari. RDA untuk zinc bagi bayi umur 7 hingga 12 bulan, anak-anak dan dewasa per miligram per hari adalah sebagai berikut menurut RDA (Recommended Dietary Allowance) zinc bagi bayi di atas 7 bulan, Anak-Anak dan Orang Dewasa (Agustian *dkk*, 2009)

Tabel 2. Kebutuhan Zinc (Zn)

Bayi (7 bulan – 3 tahun)	3 mg
Anak (4 tahun – 8 tahun)	5 mg
Anak (9 tahun – 13 tahun)	8 mg
Usia 14 hingga 18 tahun	
- Laki-laki	- 11 mg
- Perempuan	- 8 mg
- Hamil	- 11 mg
- Menyusui	- 12 mg
Usia 19 tahun ke atas	
- Laki-laki	- 11 mg
- Perempuan	- 9 mg
- Hamil	- 13 mg
- Menyusui	- 14 mg

4. Sumber Zinc (Zn)

Sumber zinc dari makanan biasanya berhubungan dengan protein, kadar yang tinggi didapat dalam kacang-kacangan. Absorpsi zinc sangat bervariasi (5% tidak hanya pada kandungan zinc dalam diet, tapi juga tergantung pada bioavailabilitas zinc. Zinc dari produk hewani merupakan zinc yang mudah diserap, sedangkan zinc dari produk nabati absorpsinya tergantung pada kandungan zinc. Kombinasi antara sumber makanan berprotein tinggi dan hambatan absorpsi pada sumber makanan nabati menimbulkan kecenderungan terjadinya defisiensi pada masyarakat di Negara berkembang (Astawan, 2008).

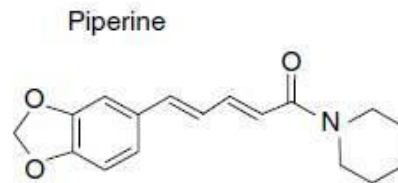
Beberapa makanan yang kaya akan kandungan zinc termasuk diantaranya adalah daging merah, daging unggas, kepiting, lobster, kacang tanah, kacang panjang, susu, yogurt, keju, roti gandum, dan sereal sarapan yang dilengkapi seng (Astawan, 2008).

D. Efek Cabe Jawa dan Zinc (Zn) terhadap Infertilitas

1. Efek Cabe Jawa terhadap Infertilitas

Cabe jawa merupakan salah satu tanaman yang diketahui memiliki efek stimulan terhadap sel-sel syaraf sehingga mampu meningkatkan stamina tubuh. Efek hormonal dari tanaman ini dikenal sebagai afrodisiaka. Kandungan kimia atau senyawa kimia yang berperan sebagai afrodisiaka adalah turunan steroid, saponin, alkaloid, tannin dan senyawa lain yang dapat melancarkan peredaran darah. Bagian yang dimanfaatkan sebagai afrodisiaka adalah buahnya dan diduga

senyawa aktif yang berkhasiat afrodisiaka di dalam buahnya adalah senyawa piperine (Nuraini, 2003).



Gambar 4. Struktur Piperine

Cabe Jawa (*Piper retrofractum* Vahl) adalah salah satu tanaman yang tumbuh subur di Indonesia dan banyak digunakan dalam pengobatan tradisional. Dari berbagai hasil pengujian baik secara empiris maupun klinis telah diketahui bahwa cabe Jawa mempunyai efek farmakologis seperti menghangatkan tubuh, meningkatkan gairah seksual, menambah nafsu makan, melancarkan peredaran darah, meningkatkan kesuburan pada pria dan masih banyak lagi kegunaan lainnya. Karena kegunaannya tersebut, saat ini cabe Jawa banyak digunakan dalam obat tradisional (Hidayat, 2012).

Cabe jawa memiliki efek stimulan terhadap sel darah sehingga mampu meningkatkan stamina tubuh. Efek hormonal ini disebut afrodisiaka. Cabe jawa digunakan sebagai afrodisiaka karena memiliki efek androgenik, anabolik dan antivirus. Bagian yang dimanfaatkan sebagai afrodisiaka adalah buahnya dan diduga senyawa aktif yang berkhasiat afrodisiaka di dalam buahnya adalah senyawa piperin. Cabe jawa dapat sebagai fitofarmako androgenik pada pria hipogonad

didapatkan hasil bahwa cabe jawa dapat meningkatkan kadar testosterone darah pada 7 dari 9 orang pria hipogonad (78%). Dapat disimpulkan bahwa ekstrak cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl) pada dosis 100mg/hari dapat bersifat atau bertindak sebagai fitofarmako androgenik yakni dapat meningkatkan kadar hormone testosterone darah dan libido pada pria hipogonad serta bersifat aman. Namun, pada dosis tersebut ekstrak cabe jawa tidak dapat menurunkan kadar FSH dan LH pada pria hipogonad dan tidak berpengaruh terhadap PSA (*Prostate-Spesific Antigen*) serta berat badan pria hipogonad (Purbani, 2008).

Ekstrak cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl) cukup aman, mempunyai efek androgenik dan meningkatkan kadar hormon testosteron tikus percobaan serta sudah diketahui karakterisasinya baik sebagai simplisia maupun ekstrak etanol 95% (Isnawati *dkk*, 2002).

Kelihatannya ekstrak cabe jawa ini mempunyai prospek positif untuk dapat dikembangkan menjadi fitofarmaka androgenik melalui berbagai aspek penelitian secara klinik. Fitofarmaka merupakan sediaan obat yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya, bahan bakunya terdiri dari simplisia atau sediaan galenik yang telah memenuhi persyaratan yang berlaku. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk melihat pengaruh androgenik ekstrak cabe jawa pada pria infertil dengan menggunakan pria hipogonad sebagai subjek penelitian (Moeloek *dkk*, 2006).

2. Efek Zinc (Zn) Terhadap Infertilitas

Zinc penting untuk pertumbuhan dan replikasi sel, kematangan organ seks, fertilitas dan reproduksi, mencegah buta senja, imunitas, daya kecap dan selera makan. Akibat paling hebat dari defisiensi zinc adalah gangguan pertumbuhan. (Sanocja & Kurpisz, 2004).

Kekurangan zinc akan mengganggu proses pembentukan sperma dan perkembangan organ seks primer dan sekunder pria. Kekurangan zinc pada pria menyebabkan menurunnya fungsi testikular (*testicular hypofunction*) yang berdampak pada terganggunya proses spermatogenesis dan produksi hormon testosteron oleh sel-sel Leydig. Testosteron adalah hormon yang mempengaruhi libido dan ciri-ciri kelamin sekunder laki laki (DepKes, 2009).

Kelenjar prostat memerlukan zinc untuk mencegah bekerjanya enzim 5-alfa reduktase yang mengubah testosteron menjadi dihidrotestosteron. Penumpukan dihidrotestosteron pada prostat terjadi pada defisiensi zinc, yang menyebabkan kelenjar ini membesar, menghalangi keluarnya urin pada orang tua – keadaan ini disebut pembengkakan jinak pada prostat atau *benign prostate hypertrophy* (BPH).

Kekurangan zinc bisa menyebabkan penurunan hormon testosteron, penyusutan testis, dan pengurangan produksi sperma yang sehat. Dalam keadaan normal atau sehat jumlah yang dianjurkan untuk pria dewasa sebanyak 15 mg per hari, sedangkan wanita 12 mg per hari (Astuti *dkk*, 2008).

E. Hormon Yang Berperan Pada Pria

1. Hormon Testosteron

Testosteron disekresi oleh sel-sel Leydig yang terdapat di antara tubulus seminiferus. Hormon ini penting bagi tahap pembelahan sel-sel germinal untuk membentuk sperma, terutama pembelahan meiosis untuk membentuk spermatosit sekunder. Sebagian besar testosteron berikatan longgar dengan protein plasma yang terdapat dalam darah dan sebagian terikat pada jaringan yang dibuahi dalam sel menjadi dehidrasi testosteron. Testosteron yang tidak terikat pada jaringan dengan cepat diubah oleh hati menjadi aldosteron dan dehidroepialdosteron. Konjugasi ini disekresi dalam usus melalui empedu ke dalam urin. Hormon testostosterone memiliki banyak fungsi yaitu :

- Efek desensus (penempatan) testis.

Hal ini menunjukkan bahwa testosteron merupakan hal yang penting untuk perkembangan seks pria selama kehidupan manusia dan merupakan faktor keturunan.

- Perkembangan seks pria dan sekunder.

Sekresi testosteron setelah pubertas menyebabkan penis, testis, dan skrotum. Membesar sampai usia 20 tahun serta mempengaruhi pertumbuhan sifat seksual sekunder pria mulai pada masa pubertas.

2. Hormon LH (Luteinizing Hormone)

LH disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior. LH berfungsi menstimulasi sel-sel Leydig untuk mensekresi testoteron.

3. Hormon FSH (Follicle Stimulating Hormone)

FSH juga disekresi oleh sel-sel kelenjar hipofisis anterior dan berfungsi menstimulasi sel-sel sertoli. Tanpa stimulasi ini, pengubahan spermatid menjadi sperma (spermiasi) tidak akan terjadi.

4. Hormon Estrogen

Estrogen dibentuk oleh sel-sel sertoli ketika distimulasi oleh FSH. Sel-sel sertoli juga mensekresi suatu protein pengikat androgen yang mengikat testoteron dan estrogen serta membawa keduanya ke dalam cairan pada tubulus seminiferus. Kedua hormon ini tersedia untuk pematangan sperma. Walaupun kadar hormone estrogen ini tidak sebanyak yang ada pada wanita.

5. Hormon Pertumbuhan

Hormon pertumbuhan diperlukan untuk mengatur fungsi metabolisme testis. Hormon pertumbuhan secara khusus meningkatkan pembelahan awal pada spermatogenesis (Ganong, 2008).

F. Gambaran Histologi Sistem Reproduksi Pria

1. Tubulus Seminiferus

Epitel tubulus seminiferus berada tepat di bawah membrane basalis yang dikelilingi oleh jaringan ikat fibrosa yang disebut jaringan peritubular yang mengandung serat-serat jaringan ikat, sel-sel fibroblast dan sel otot polos yang disebut dengan sel mioid. Setiap tubulus dilapisi epitel berlapis majemuk, garis tengahnya lebih kurang 150-250 μm dan panjangnya 30-70 cm. Panjang seluruh tubulus satu testis mencapai 250 m. Pada ujung setiap lobules, lumen menyempit dan berlanjut ke dalam ruas pendek yang dikenal tubulus rektus, atau tubulus lurus yang menghubungkan tubulus seminiferus dengan labirin saluran-saluran berlapis epitel yang berkesinambungan yaitu rete testis (Junqueira, 2007).

Tubulus seminiferus terdiri dari sel spermatogenik dan sel sertoli yang mengatur dan menyokong nutrisi spermatozoa yang berkembang, hal ini tidak dijumpai pada sel tubuh lainnya. Sel-sel spermatogenik membentuk sebagian terbesar dari lapisan epitel dan melalui prolifwasi yang kompleks akan menghasilkan spermatozoa (Junqueira, 2007).

2. Sel-sel germinal/sel-sel spermatogenik

Spermatogonium adalah sel spermatif yang terletak di samping lamina basalis. Sel spermatogonium relative kecil, bergaris tengah sekitar 12 μm dan intinya mengandung kromatin pucat. Pada keadaan

kematangan kelamin, sel ini mengalami sederetan mitosis lalu terbentuk sel induk atau spermatogonium tipe A, dan berdiferensiasi selama mitotic progresif menjadi spermatogonium tipe B. Spermatogonium tipe A adalah sel induk untuk garis keturunan spermatogenik sedangkan spermatogonium tipe B merupakan sel progenitor yang berdiferensiasi menjadi spermatosit primer (Junqueira, 2007).

Spermatosit primer memiliki 46 ($44+XY$) kromosom dan $4N$ DNA, spermatosit primer merupakan sel yang terbesar pada garis turunan spermatogenik ditandai adanya kromosom yang berbeda di dalam intinya. (Junqueira, 2007).

Spermatosit sekunder sulit diamati dalam sediaan testis karena merupakan sel berumur pendek yang berada dalam fase interfase yang singkat dengan cepat memasuki pembelahan kedua. Spermatosit sekunder memiliki 23 kromosom ($22+X$ atau $22+Y$) dengan pengurangan DNA per sel (dari $4N$ menjadi $2N$) (Junqueira, 2007).



Gambar 5. Gambaran Histologi Sel Germinal

3. Sel sertoli

Sel sertoli adalah sel pyramid yang memanjang yang sebagian memeluk sel-sel dari garis keturunan spermatogenik. Dasar sel sertoli melekat pada lamina basalis, sedangkan ujung apeksnya meluas ke dalam tubulus seminiferus. Memiliki inti yang memanjang yang sering berbentuk segitiga, memiliki banyak lipatan dan sebuah anak inti yang mencolok, memiliki sedikit heterokromatin. Fungsi utama sel sertoli adalah untuk menunjang, melindungi dan mengatur nutrisi spermatozoa. Selain itu fungsinya sebagai fagositosis kelebihan sitoplasma selama spermatogenesis, sekresi sebuah protein pengikat androgen dan inhibin serta produksi hormone anti-Mullerian (Junqueira, 2007).

4. Sel Leydig

Sel leydig atau sel interstitial letaknya berkelompok memadat pada daerah segitiga yang terbentuk oleh susunan-susunan tubulus seminiferus. Sel ini memiliki inti yang mengandung butir-butir kromatin kasar dan anak intinya jelas. Sitoplasma sel kaya dengan benda-benda inklusi seperti titik lipid, dan pada manusia juga mengandung kristaloid berbentuk batang. Celah di antara tubulus seminiferus dalam testis diisi kumpulan jaringan ikat, saraf, pembuluh darah dan limfe (Junqueira, 2007).