UJI BERBAGAI DOSIS EKSTRAK BUAH CABE JAWA (*Piper retrofractum Vahl*.) TERHADAP HISTOLOGI TESTIS DAN PROSES SPERMATOGENESIS MENCIT ALBINO (*Mus musculus*)

Victoria Ire Tominik
Program Studi DIV Analis Kesehatan Fakultas Ilmu Kesehatan
Unika Musi Charitas Palembang
Email : tominikvictoriaire@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Jumlah pasangan tidak subur di dunia meningkat 2 juta setiap tahun. 35-40% adalah pria. 245 pasangan infertil di Palembang, faktor laki-laki 48,4%. Salah satu penyebab infertilitas gangguan hormon seperti penurunan hormon testosteron. Penurunan testosteron mengarah ke gangguan proses spermatogenesis. Cabe Jawa (*Piper retrofractum Vahl.*) adalah tanaman asli di Indonesia yang mengandung Piperin, minyak atsiri, air, dan bahan alkaloid yang memiliki efek meningkatkan metabolisme dalam tubuh. Tujuan : mengetahui pengaruh ekstrak Cabe Jawa (*Piper retrofractum Vahl.*) terhadap histologi testis dan proses spermatogenesis. **Metode:**Jenis penelitian *true* eksperimen dengan menggunakan subyek mencit jantan (*Mus musculus*) dan menerapkan Rancangan Acak Lengkap (RAL) terdiri dari 6 kelompok dosis dalam 10mg/BB : 0 mg, 1.05mg, 2.1mg, 4.2mg, dan 8,4 mg dengan masing-masing 5 mencit yang setiap hari diberi Cabe Jawa (*Piper retrofractum Vahl.*) selama 36 hari. Data dianalisis menggunakan ANOVA dan Duncan dengan taraf signifikansi p <0,05. **Hasil :** bahwa Cabe Jawa (*Piper retrofractum Vahl.*) dengan dosis 2.1mg/10 gr BB meningkatkan berat testis, diameter tubulus seminferus, ketebalan epitel tubulus seminiferus germinal, diameter Leydig inti, indeks spermatogenesis, jumlah sel Leydig, sel Sertoli, dan sel asosiasi signifikan. S**impulan :** Cabe Jawa (*Piper retrofractum Vahl.*) dapat digunakan untuk meningkatkan proses spermatogenesis *histology* dengan dosis optimal 2.1mg/10 gr BB dan akan ada gangguan terhadap histologi testis dan proses spermatogenesis ketika dosis 8.4mg/10gr.
Kata kunci: Cabe Jawa (*Piper retrofractum Vahl.*), dosis, testis, histologi, spermatogenesis

ABSTRACT

Introduction: The number of infertile couples in the world increases 2 million every year. 35-40% are men. 245 infertile couples in Palembang, male factor 48.4%. One of the causes of infertility is hormonal disorders such as decreased testosterone. Decreased testosterone leads to impaired spermatogenesis process. Java Cabe (Piper retrofractum Vahl.) Is a native plant in Indonesia that contains Piperin, essential oils, water, and alkaloid materials that have the effect of increasing metabolism in the body. Objective: to know the effect of Java Cabe extract (Piper retrofractum Vahl.) On testicular histology and spermatogenesis process. Methods: The experimental type was true experiment using subjects of male mice (Mus musculus) and applied Completely Randomized Design (RAL) consisting of 5 dosage groups in 10mg / BB: 0 mg, 1.05mg, 2.1mg, 4.2mg, and 8.4mg with each 5 mice daily given a Java Cabe (Piper retrofractum Vahl.) for 36 days. Data were analyzed using ANOVA and Duncan with significance level of p <0,05. Results: that the Piper retrofractum Vahl with a dose of 2.1mg / 10 gr BB increased the weight of the testis, diameter of the seminferus tubule, the thickness of the germinal seminiferous tubular epithelium, the core Leydig diameter, the spermatogenesis index, the Leydig cell count, Sertoli cells, and the associate cell significant. Conclusion: Chili Java (Piper retrofractum Vahl.) Can be used to improve histology spermatogenesis process with

optimum dose of 2.1mg / 10 gr BB and there will be disruption to testicular histology and spermatogenesis process when dose 8.4mg / 10gr.
Keywords: *Chili Java (Piper retrofractum Vahl.), Dose, testis, histology, spermatogenesis*

PENDAHULUAN

Menurut WHO (2010) mengatakan bahwa 25% pasangan suami istri mengalami infertilltas.(2) Menurut Sekhavat L *et al* (2010) bahwa 10 – 15 % pasangan di dunia mengalami infertilitas, dengan 25 – 30% kasus infertis berasal dari pria.(1)

Berdasarkan penelitian sekitar 10-12% dari pasangan perkawinan di Indonesia mengalami infertilitas dan yang berhasil diatasi baru sekitar 20 - 30%.(3) Jumlah pasangan tidak subur di dunia meningkat 2 juta setiap tahun. 35-40% nya penyebab infertilitas adalah pria. Pada penelitian 245 pasangan infertil di Palembang didapatkan faktor pria 48,4%.(4) Menurut WHO diperkirakan tiap tahun bertambah 2 juta pasangan infertile dan jumlahnya makin meningkat terus jika dibandingkan dengan kasus baru penyakit kanker yang 53 ribu pertahun, dimana 35-40% penyebab pasangan infertile berasal dari pria.(5,6)

Salah satu penyebab terjadinya inferlitas adalah hilangnya dorongan seksual. Hilangnya dorongan seksual salah satu sebab adalah faktor fisik antara lain gangguan hormon seperti menurunnya kadar hormon testosterone.7 Testoteron berperan penting bagi pertumbuhan dan perkembangan sel-sel spermatogenik dalam membentuk sperma. Sel spermatogenik menghasilkan sperma melalui spermatogenesis.(8,9,10,11) Adanya pengaturan umpan balik negatif dari sekresi testoteron yang akan berdampak pada proses spermatogenesis.(10,11,12)

Untuk meningkatkan dorongan seksual, banyak masyarakat yang mengkonsumsi jamu kuat untuk pria. Dewasa ini penggunaan jamu oleh masyarakat cenderung terus meningkat dengan nilai peredaran jamu pada tahun 1981 Rp. 10,6 milyar dan pada tahun 1992 meningkat menjadi Rp. 124,5 milyar.(13) Cabe Jawa (*Piper retrofractum Vahl*.) adalah tanaman asli Indonesia yang biasa dikenal dengan lada panjang.(14) Hampir 95% produsen obat tradisional menggunakan cabe jawa sebagai salah satu komponennya.(15) Penggunaan cabe jawa mencapai 10-15% sebagai salah satu simplisia utama yang digunakan untuk dasar formulasi utama jamu majun (jamu kuat pria) salah satunya untuk obat lemah syahwat.(13,16) Berdasarkan penelitian kandungan cabe jawa adalah minyak atsiri, piperin, piperatin, air dan beberapa alkaloid lain seperti piridina, protein, karbohidrat, gliserin dan tannin.(19,23) Minyak atsiri dalam cabe jawa memberikan dampak afrodisiak.(20) Piperin dalam cabe jawa merangsang enzim-enzim pencernaan

seperti amylase, tripsin, kimotripsin, lipase dan memberikan manfaat untuk meningkatkan metabolisme.[21,22] Penelitian yang dilakukan terhadap tikus terbukti bahwa cabe jawa 2,1mg/10gr BB mempunyai efek androgenik dan efek anabolik dengan LD_{50} cabe jawa 101,6mg/10gr BB tikus, Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak buah cabe jawa mempunyai efek androgenik dan anabolik serta relatif tidak toksik.[16,17] Menurut Wahjoedi *et Al.*, hasil penelitian yang dilakukan terhadap ayam bahwa cabe jawa dengan dosis 3,75mg/10gr BB mempunyai efek androgenic.[19] Parameter kesehatan organ reproduksi pada tikus jantan antara lain berat organ reproduksi, histologi testis.[24] Badan Pengawas obat dan Makanan (Badan POM) menetapkan satu dari sembilan tanaman obat unggulan yang telah diteliti atau diuji secara klinis aman adalah cabe jawa sebagai afrodisiak dan androgenic.[25]

Tujuan dalam penelitian adalah untuk mengetahui besar dosis ekstrak buah cabe jawa yang berpengaruh positif dan negatif terhadap struktur testis dan struktur sel leydig, dan proses spermatogenesis mencit albino (*Mus musculus*).

SUBYEK DAN METODE

Penelitian dilaksanakan pada tanggal Oktober 2016, bertempat di Laboratorium Bagian Mikrobiologi, Fakultas Ilmu Kesehatan UKMC, Palembang.

Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimen dengan menggunakan hewan uji mencit jantan (*Mus musculus*). Rancangan penelitian digunakan untuk pengelompokkan dan pemberian perlakuan terhadap hewan uji adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL). Kelompok perlakuan dalam eksperimen ini adalah kelompok mencit yang diberi ekstrak cabe jawa secara oral dengan berbagai konsentrasi, sedang kelompok kontrol diberi akuabides steril.

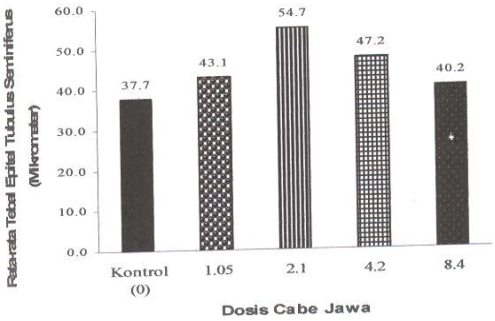
Hewan uji yang dilakukan dalam penelitian ini adalah mencit putih sebanyak 60 ekor dibagi secara acak menjadi 4 kelompok perlakuan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor mencit. Perlakuan pada masing-masing kelompok adalah sebagai berikut :kelompok 1 : kontrol: diberi aguabides. Kelompok perlakuan dengan doseis per 10mg/BB adalah kelompok 2 : 0 mg, kelompok 3 : 1.05mg, Kelompok 3 : 2.1mg, Kelompok 4: 4.2mg, dan Kelompok 5 : 8,4 mg dengan masing-masing 5 mencit. Pemberian perlakuan ekstrak cabe jawa secara oral tiap hari jam 9 selama 18 hari dan 36 hari.

Perhitungan Berat Organ dengan menimbang organ reproduksi seperti testis dan epididimis. Pembuatan sediaan histologi testis dan epididimis dilakukan dengan mengambil testis dan epididimis kanan yang kemudian

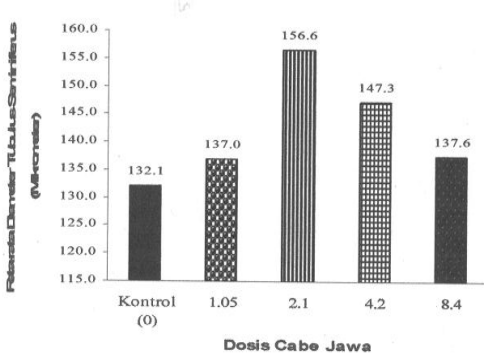
difiksasi dengan larutan NaCl 0,9% selanjutnya dilakukan tahapan-tahapan sebagai berikut : fiksasi, dehidrasi, clearing (dealkoholisasi) , infiltrasi, embedding, pengirisan, penempelan, pewarnaan. Pengamatan sediaan histology testis dan epididmis serta pembuatan mikrofoto.

Analisis data yang berupa diameter tubulus seminiferus, tebal epitel tubulus seminiferus, indeks berat testis, indeks spermatogenesis, diameter sel leydig, jumlah sel leydig dan sel sertoli dengan Analisis Varians (ANOVA) dengan tingkat kemaknaan p<0,05, apabila terjadi perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan uji Duncan dengan menggunakan program SPSS versi 12. Data disajikan dalam bentuk tabel dan histogram

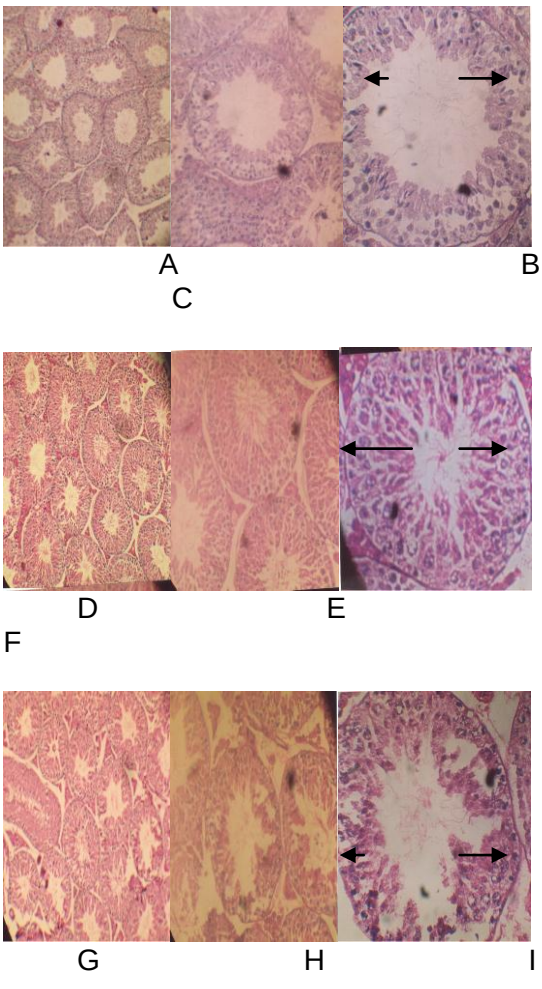
HASIL PENELITIAN



Gambar 1. Histogram Rata - rata Tebal Epitel Germinal Tubulus Seminiferus Mencit putih *(Mus musculus)* Setelah 36 hari Pemberian Ekstrak Buah Cabe Jawa *(Piper retrofractum Vahl.)*

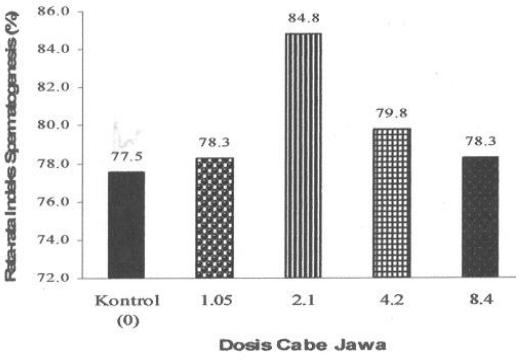


Gambar 2. Histogram Rata -rata Diameter Tubulus Seiniferus Mencit putih *(Mus musculus)* Setelah 36 hari Pemberian Ekstrak Buah Cabe Jawa *(Piper retrofractum Vahl.)*

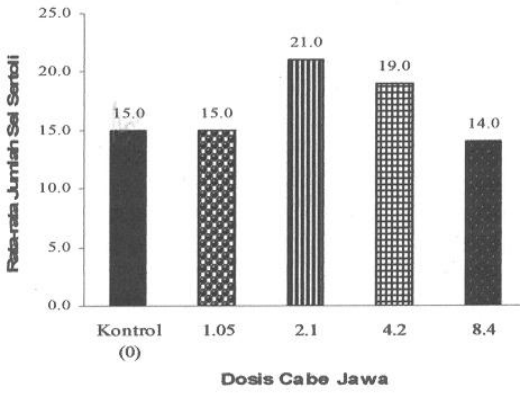


Gambar 3. Histologi Tubulus Seminiferus Mencit putih *(Mus musculus)* Setelah 36 hari Pemberian Cabe Jawa *(Piper retrofractum Vahl.).* (A) Kontrol pembesaran 100X, (B)

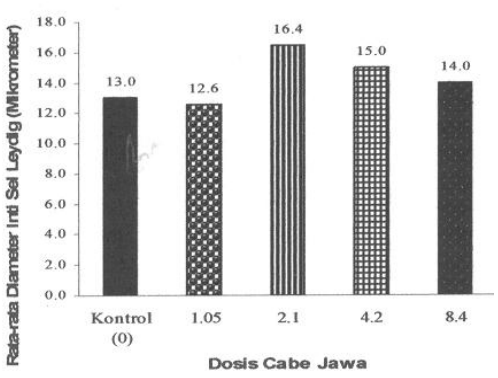
kontrol pembesaran 200X, (C) control pembesaran 400X , (D) Cabe Jawa dosis 2,1 mg/10g BB pembesaran 100X, (E) Cabe Jawa dosis 2,1 mg/10g BB pembesaran 200X, (F) Cabe Jawa dosis 2,1 mg/10g BB pembesaran 400X. (G) Cabe Jawa dosis 8,4 mg pembesaran 100X, (H) Cabe Jawa dosis 8,4 mg/10g BB pembesaran 200X, (I) Cabe Jawa dosis 8,4 mg/10g BB pembesaran 400X



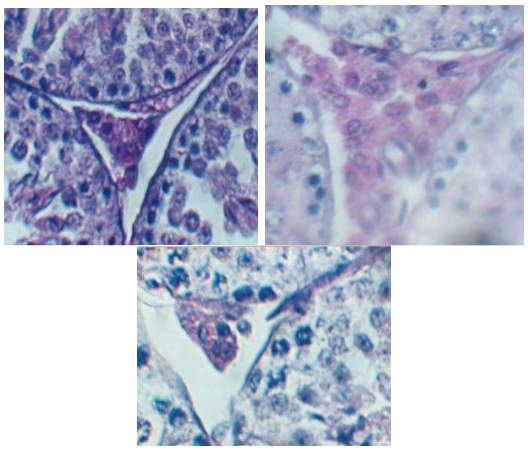
Gambar 4. Histogram Rata - rata Indeks Spermatogenesis Mencit putih *(Mus musculus)* Setelah 36 hari Pemberian Ekstrak Buah Cabe Jawa *(Piper retrofractum Vahl.)*



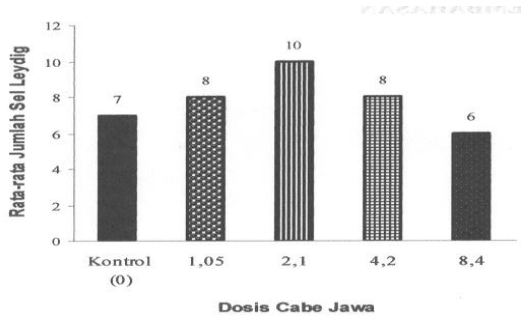
Gambar 5. Histogram Rata - rata Jumlah Sel Sertoli Mencit putih *(Mus musculus)* Setelah 36 hari Pemberian Ekstrak Buah Cabe Jawa *(Piper retrofractum Vahl.).*



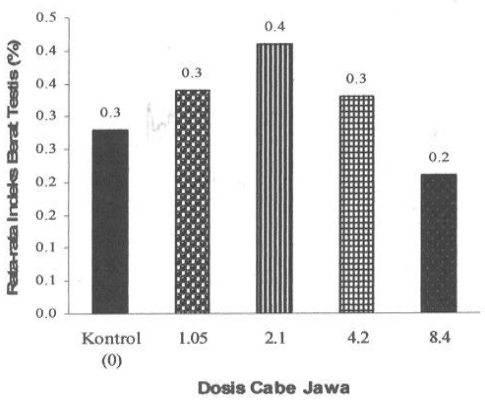
Gambar 6. Histogram Rata - rata Diameter Inti Sel Leydig Mencit putih *(Mus musculus)* Setelah 36 hari Pemberian Ekastrak Buah Cabe Jawa *(Piper retrofractum Vahl.)*



Gambar 7. Histologi Rata - rata Diameter Inti Sel Leydig Mencit putih *(Mus musculus)* Setelah 36 hari Pemberian Ekatrak Buah Cabe Jawa *(Piper retrofractum Vahl.)*



Gambar 8. Histogram Rata - rata Jumlah Sel Leydig Mencit putih *(Mus musculus)* Setelah 36 hari Pemberian Ekatrak Buah Cabe Jawa *(Piper retrofractum Vahl.)*.



Gambar 9. Histogram Rata - rata Indeks Berat Testis Mencit putih *(Mus musculus)* Setelah 36 hari Pemberian Ekstrak Buah Cabe Jawa *(Piper retrofractum Vahl.)*

Tabel 9. Rata-rata Asosiasi Spermatogenik Mencit Putih *(Mus musculus)* Setelah 36 hari Pemberian Ekastrak Buah Cabe Jawa *(Piper retrofractum Vahl.)*

Dosis /mg	Spermatogonium (%)			Spermatosit (%)			
	A	Intermediet	B	Leptoten	Zigoten	Pachiten	Diploten
0,0	88	16	8	64	36	20	24
1,05	84	20	24	68	44	28	28
2,1	92	28	72	44	24	72	44
4,2	68	48	28	32	32	52	36
8,4	20	16	44	20	20	36	24

Dosis /mg	Spermatosit (%)				Tidak Muncul
	Golgi	Tudung	Akrosom	Maturasi	
0,0	20	32	24	36	4
1,05	20	32	44	32	0
2,1	32	52	44	80	0
4,2	12	48	16	64	4
8,4	4	8	48	36	16

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian tentang pengaruh cabe jawa terhadap histologi dan proses spermatogenesis mencit putih *(Mus musculus)* dapat diambil menujukkan bahwa ekstrak buah cabe jawa mempengaruhi berat testis, histologi testis dan proses spermatogenesis mencit secara signifikan terjadi pada dosis 2,1 mg/10 gr BB. Hal ini terjadi karena adanya peningkattan metabolisme dalam tubuh sehingga terjadinya peningkatan energi yang berguna untuk sintesis protein. Peningkatan sintesis protein berpengaruh terhadap proses spermatogenesis pada saat pembelahan mitosis meningkat, berdampak jumlah sel-sel spermatogenik meningkat. Hal ini didukung oleh hasil penelitian[20,21] menyatakan cabe jawa memberikan dampak merangsang enzim-enzim pencernaan seperti amilase, lipase, tripsin, kimotripsin. Adanya peningkatan jumlah sekresi enzim-enzim tersebut berdampak terjadinya peningkatan metabolisme. Hasil penelitian[17] menunjukkan peningkatan androgenik dan anabolik.

ATP yang tersedia meningkat kemungkinan berdampak pada peningkatan transport glukosa dan asam amino yang berguna dalam tahap interfase (fase G1, S, G2) yang merupakan tahap sintesis protein, replikasi DNA dan persiapan pembelahan sel. Dengan energi yang cukup maka proses pembelahan sel akan berlangsung baik. Kemungkinan lain ketersediaan ATP yang banyak berpengaruh terhadap peningkatan adenil siklase membentuk cAMP yang

berfungsi untuk mengaktifkan protein kinase untuk mensintesis protein yang akan merubah kolesterol menjadi testoteron. Hal ini didukung teori yang menyatakan hampir semua kerja seluler bergantung pada pemberian energi ATP ke molekul lain melalui transfer gugus fosfat. ATP akan berdampak pada peningkatan sintesis protein, replikasi DNA dan persiapan energi untuk pembelahan sel. ATP juga membentuk cAMP oleh adenil siklase, cAMP akan mengaktifkan protein kinase untuk mensintesis ABP, inhibin dan aromatase. Apabila produksi ATP terganggu maka fungsi sel sertoli juga terganggu.[26] dan diperkuat dengan penelitian yang menunjukkan bahwa cabe jawa mempunyai efek androgenik dan efek anabolik.[17] Ekstrak buah cabe jawa juga berpengaruh terhadap mekanisme hormonal melalui poros hipotalamus – hipofisis dan testis. Proses spermatogenesis bergantung pada follicle stimulating hormone (FSH) dan luteinizing hormone (LH). FSH meningkatkan ABP yang berperan penting dalam pengangkutan testoteron dan LH berperan penting dalam perkembangan sel spermatogenik. Hal ini di dukung oleh penelitian sebelumnya.[9] yang menyatakan LH mempengaruhi sel interstitial, merangsang produksi testoteron yang diperlukan untuk perkembangan normal sel-sel garis spermatogenik. FSH merangsang adenilat siklase yang kemudian akan meningkatkan cAMP dan meningkatkan sekresi ABP yang berperan dalam pengikatan testoteron. Testoteron berperan dalam proses spermatogenesis.[9] Peningkatan transport glukosa dan asam amino sehingga pertumbuhan sel sertoli mengalami peningkatan. Peningkatan jumlah sel sertoli akan berpengaruh dengan peningkatan perkembangan sel-sel spermatogenik Hal ini didukung teori, yang menyatakan sel sertoli mempunyai banyak fungsi seperti (1) penyokong, pelindung, dan pemberi nutrisi bagi sperma (spermatid) yang berkembang, (2) fagositosis sitoplasma yang berlebihan (badan residu) spermatid yang berkembang, (3) pembebasan sperma matang, spermiasi ke dalam tubulus seminiferi, (4) penghasil cairan testikuler untuk nutrisi dan transport sperma, (5) penghasil protein pengikat androgen (ABP) dan hormon inhibin.[8] Sel sertoli juga sebagai tempat lewatnya testoteron ke dalam tubulus seminferus.[27] Fungsi sel sertoli dikendalikan oleh FSH dan testoteron.[8,28] Proses spermatogenesis dirangsang oleh testoteron. dan menurut testoteron yang masuk ke tubulus seminiferus berperan penting dalam proses spermatogenesis.[29] ekstrak buah cabe jawa merangsang peningkatan metabolisme yang berdampak pada transport glukosa ke

dalam sel-sel spermatogenik juga meningkat sehingga ketersediaan sumber energi meningkat. Hal ini sesuai dengan pernyataan[26] bahwa transport glukosa ke dalam sel-sel spermatogenik juga meningkat sehingga ketersediaan sumber energi meningkat. Sumber energi yang meningkat berdampak terjadinya peningkatan sintesis protein, replikasi DNA dan proses pembelahan sel secara mitosis. Terjadinya peningkatan ketersediaan energi juga berdampak terjadi penigkatan sintesis kolesterol menjadi testoteron dan peningkatan rangsangan produksi FSH dan LH oleh hipofisis, sehingga proses spermatogenesis meningkat. Setelah mengalami serangkaian pembelahan mitosis maka spermatogonia A berkembang menjadi spermatogonia B dan pada akhirnya menjadi spermatosit primer dan untuk selanjutnya sampai pada spermatozoa. Hal ini berdampak pada jumlah spermatozoa matang yang dihasilkan juga lebih banyak jika dibandingkan dengan kontrol. Adanya pengaruh terhadap ketersediaan energi dan pengendalian susunan saraf pusat melalui hipotalamus-hipofisis-testis akan mempengaruhi asosiasi sel-sel spermatogenik di dalam proses spermatogenesis. Hal ini didukung pernyataan.[30] bahwa sel mamalia yang sedang berada pada fase S, bila sintesis DNA terhambat maka sel tidak akan memasuki sel mitosis sampai hambatan hilang. LH mempengaruhi sel interstitial, merangsang produksi testoteron yang diperlukan untuk perkembangan normal sel-sel garis spermatogenik Testoteron yang masuk ke tubulus seminiferus berperan penting dalam proses spermatogenesis.[9]

Berdasarkan hasil penelitian tentang pengaruh cabe jawa terhadap histologi dan proses spermatogenesis mencit putih *(Mus musculus)* dapat diambil kesimpulan bahwa ekstrak buah cabe jawa mempengaruhi berat testis, histologi testis dan proses spermatogenesis mencit pada dosis tertentu. Dosis ekstrak buah cabe jawa yang diberikan secara oral adalah 2,1 mg/10 gr BB, menunjukkan peningkatan jumlah sel-sel spermatogenik yang meliputi spermatogonium, spermatosit, dan spermatid, berat testis, diameter tubulus seminiferus, tebal epitel germinal tubulus seminiferus, diameter sel leydig, jumlah sel leydig, jumlah sel sertoli dan asosiasi sel: kecepatan proses pematangan spermatid. Ekstrak cabe jawa dengan dosis 8,4 mg/10 gr BB menunjukkan gangguan secara histologi testis dan proses spermatogenesis seperti penurunan jumlah sel-sel spermatogenik yang meliputi spermatogonium, spermatosit, dan spermatid, berat testis, diameter tubulus seminiferus, tebal epitel germinal tubulus seminiferus, diameter sel leydig, jumlah sel leydig, jumlah sel sertoli, asosiasi sel

: keterlambatan proses pematangan spermatid dan ada sebagian hilangnya jalur-jalur asosiasi dari garis sel-sel spermatogenesis. Ada hubungan pengaruh dosis cabe jawa terhadap berat testis, diameter tubulus seminiferus, tebal epitel germinal tubulus seminiferus, diameter sel leydig, jumlah sel leydig, jumlah sel sertoli dan asosiasi sel.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan peningkatan proses spermatogenesis histologi terutama pada dosis optimal 2.1 mg/10 gr BB sementara pada dosis 8,4 mg/10 gr BB terjadi gangguan terhadap proses spermatogenesis dan histologi testis.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut bila ingin diaplikasikan ke manusia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cokorda Bagus Nurpana dan Manuaba.2013.Gambaran analisa sperma di klinik bayi tabung RS Pusat Sanglah.E-Jurnal Medika.Vol.6 No.5. Mei. 2017. ISSN:2303-1395
2. Najakhatus Sa'adah dan Windhu Purnomo.2016. Karakteristik dan Perilaku Beresiko Pasangan Infertil di Klinik Fretilitas dan Bayi Tabung Tiara Cita Di RS Putri Surabaya.Jurnal Biometrika dan Kependudukan .Vol.5 No.1 Juli 2016 : 61-69.
3. Nasution.AW. 2006. *Azoospermia obstrktif dan pengobatannya*. Pertemuan Ilmiah Persandi 1 dan Pandi 9. Palembang: 31-35.
4. Arsyad. KHM. 2006. *Meningkatkan fertilitas dan fungsional seksual pria untuk mencapai kebahagiaan keluarga.* Pertemuan Ilmiah Persandi 1 dan Pandi 9. Palembang: 81-95.
5. WHO. 1994. *Penuntun Laboratorium WHO Untuk Pemeriksaan Semen Manusia dan penetrasi Sperma Getah Serviks*. Edisi ketiga (dalam Bahasa Indonesia) oleh rsyad, KHM. Hayati,L. Biologi Medik. Fakultas Kedkteran. Universitas Sriwijaya. Palembang.
6. Lim, C. Ratnam, S.S. 1982. *Infertility : Current Concepts in Management, Journal of Paediatrics Obstetrics and Gynaecology*, p. 8-17.
7. Tendean.OS dan Tedean EN. *Terapi disfungsi seksual pria.* Pertemuan Ilmiah Persandi 1 dan Pandi 9. Palembang, 2006: 191-194.
8. Eroschenko, V.P. 2003. *Atlas Histologi*. Edisi 9. EGC. Jakarta.
9. Junquera, L.C., Canneiro, J., and Kelley, R.O. 1995. *Basic Histology* (8^{th} edition) Prentice-Hall International, London.
10. Guyton, A.C., J.E. Hall.1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran.* Edisi 9. Terjemahan oleh : Irawati Setiawan. EGC. Jakarta.

11. Harper.2001. *Biokimia.* EGC. Jakarta.
12. Tanzil.S. 2006. *Mekanisme Molekuler Hormon Androgen, Progesteron, dan GnRH Terhadap Target Organ.* Pertemuan Ilmiah PERSANDI KE I dan Pertemuan Ilmiah PANDI IX.Jakarta.
13. Azis. S., Rahayu,TR. 1996. *Dasar Formulasi Jamu Majun/kuat Pria*, Cermin Dunia Kedokteran.No.112. Jakarta.
14. Evizal,R.1996. *Pembibitan Lada Panjang (Piper retrofractum Vahl.) Menggunakan Setek Pendek.* Laporan Penelitian. Fak. Pertanian, Universitas Lampung. Bandar lampung 39 hlm.
15. Sudiarto. 1992. *Budidaya Cabe Jamu di Kabupaten Lamongan Jawa Timur,* Warta Tumbuhan Obat Indonesia, vol. 1 No. 3: 8-10.
16. Sa'roni, Wien Winarno M., Adjirni, Nuratmi., B. 1992. *Beberapa penelitian Efek Farmakologi Cabe Jawa pada hewan percobaan,* Warta Tumbuhan Obat Indonesia, Vol. 1 No. 3, hal 1-4.
17. Sa'roni et al., 1989. *Penelitian efek andrologenik dan anabolic buah cabe jawa (Piper retrofractum Vahl.) pada tikus putih.*Cermin Dunia Kedokteran No. 59: 22-24.
18. Hargono, D. *Beberapa informasi tentang Retrofracti frutus, Warta Tumbuhan Obat Indonesia,* Vol. 1 No.3, PPPF Balitbang Kesehatan DepKes RI, Jakarta 1992: 4.
19. Wahjoedi,B. et al., 1992. *Pengaruh Piper retrofractum Vahl. (Cabe jawa) terhadap perkembangan janin mencit putih.* Cermin Dunia Farmasi No.13: 21-23.
20. Mariyani. 2003. *Khasiat Tanaman Obat di Indonesia.* www.kompas.com . 6 Maret 2006.
21. Lewis, W.H. 1977. *Medicinal Botany. A Wiley Intersciene Publication*. John Wiley and Sons, New York. P.15, 389-399.
22. Mills, R. 2003. Piperine multiplies the strength of many supplements and drugs. Delano Company, Inc. All rights reserved. www. The Delano Report . 2 Oktober 2006
23. Said.S, Lubis EH, Pudjiastuti T. 1992*. Potensi Minyak Atsiri cabe jawa sebagai sumber Bahan Obat.* Warta Tumbuhan Obat Indonesia, vol 1, No. 3: 21-22.
24. Klinefelter, G and Gray L E. Jr. 1993. *The Clinical Relevance of Animal Model. Animal Studies That Asess the potential for Drugs and Enviromental Agentsto Couse Reproductive Disorders in Humans.* In Zinaman, MJ dan Sciali AR (editor). Reproductive Toxicology and Infertility. P. 219 -264.
25. Sampurno. 2005. 19 tanaman Obat Diteliti Khasiatnya Secara Ilmiah. www.kompas.com . 6 Februari 2006.

26. Campbell,N.A., Reece, J.B and Mitchell, L.G, 1999. *Biologi.* Alih Bahasa Wasmen dan Menalu. Erlangga. Jakarta.
27. Boron,W.F. and Boulpaep, E.L.2003. *Medical Physiology: The Male Reproduction System*. Saunders, Philadelphia USA.
28. Du Pan, M.R. and Campana. 1993. *Physiopathology of Spermatogrnik Arrest. Fertil steril.* 60 (6): 937-951.
29. Stephan,J.P., Syed,V., and Jegon, B. 1997. *Regulation of Sertoli Cell Interleukin I and Interleukin-6 Production Invitro.* Moll. Cell. Endocrinol. 134 (2): 109-118.
30. Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Robets, K. and Watson, J.D. 1993. Moleculer Biology of Cell. 3rd ed. Gerland Pibl., Inc., New York.