

Volume 10 No. 2 Desember 2019

JURNAL ILMU KESEHATAN

ISSN : 2087-1287



**STIKES KARYA
HUSADA KEDIRI**

Jurnal Ilmu Kesehatan

Terbit sebanyak 2 (Dua) kali setahun pada Bulan Juni dan Desember
Berisi tulisan yang diangkat dari hasil penelitian di bidang kesehatan dan artikel
kesehatan

Susunan Pengelola Jurnal ILKES STIKES Karya Husada Kediri**Ketua Penyunting**

Dr. Ns. Ratna Hidayati, M.Kep., Sp. Mat
(STIKES Karya Husada Kediri, SINTA ID : 6092090)

Dewan Penyunting :

1. Dintya Ivantarina, SST., M.Keb (STIKES Karya Husada Kediri SCOPUS ID : 57203661015, SINTA ID : 6110009)
2. Dwi Yuliawati, SST., M.Keb (STIKES Karya Husada Kediri SCOPUS ID : 57205022553, SINTA ID : 6161636)
3. Nian Afrian Nuari, S.Kep., Ns., M.Kep (STIKES Karya Husada Kediri Scopus ID : 57200987092, SINTA ID : 173184)
4. Dhina Widhayati, S.Kep., Ns., M.Kep (STIKES Karya Husada Kediri Scopus ID : 57203413583)

IT Support :

1. Pria Wahyu R.G., S.Kep., Ns., M.Kep (STIKES Karya Husada Kediri)
2. Fitri Yuniarti, SST, M.Kes. (STIKES Karya Husada Kediri)

Reviewer :

1. Syahirul Alim, S.Kp, M.Sc., Ph.D (Scopus ID: 56147967800), Universitas Gajah Mada
2. Moh Syafar Sangkala, S.Kep., Ns. MANP (Scopus ID: 57202323446), Universitas Hasanudin
3. Dr. Ahsan, S.Kp., M.Kes (Scopus ID: 57207817341), Universitas Brawijaya
4. Alinea Dwi Elisanti, S.KM., M.Kes (Scopus ID : 57203529774), Akademi Kebidanan Delima Persada Gresik
5. Dr. Zauhari Kusnul, S.KM., M.Kes (Scopus ID: 57195259561), STIKES Pamenang
6. Sutono, S.Kp.M.Sc.M.Kep, Universitas Gadjah Mada
7. Siti Fadlilah, S.Kep., Ns., MSN, Universitas Respati Yogyakarta
8. Bayu Irianti, Poltekkes Kemenkes Tasikmalaya

Alamat Redaksi : **STIKES Karya Husada Kediri**
Jln. Soekarno Hatta No.7, Kotak Pos 153, Telp. (0354) 399912
Pare- Kediri

Website : www.stikes-khkediri.ac.id

Email: stikes_lppmkh@yahoo.com

Kata Pengantar

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas limpahan Rahmat-Nya kepada kami sehingga kami mampu menyelesaikan “Jurnal Ilmu Kesehatan STIKES Karya Husada Kediri” Volume 10 Nomor 2 Desember 2019.

Penerbitan jurnal ini dilakukan dengan tujuan meningkatkan dan mewujudkan Tri Dharma Perguruan Tinggi, sebagai salah satu sarana penyampaian informasi di bidang kesehatan yang diakses oleh segenap lapisan masyarakat sebagai amanat mewujudkan cita-cita bangsa mencerdaskan kehidupan bangsa adalah tanggung jawab keluarga, masyarakat, dan pemerintah, sedangkan STIKES Karya Husada Kediri yang merupakan bagian dari komunitas terpanggil untuk ikut serta menangani dan merampungkan amanat ini, bersama keluarga dan pemerintah.

Di dalam penyelesaian Jurnal Ilmu Kesehatan ini, bimbingan serta dukungan dari banyak pihak telah sangat membantu, untuk itu kami ucapkan rasa hormat dan terima kasih pada semua pihak yang telah memberikan dukungan moril, spiritual, dan materiil dalam membantu penyelesaian Jurnal Ilmu Kesehatan STIKES Karya Husada Kediri.

Kami menyadari bahwa dalam Jurnal Ilmu Kesehatan ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu kami mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun. Semoga jurnal ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Pare, Desember 2019

Tim Redaksi

Daftar Isi

Pengaruh Brain Gym Terhadap Kemampuan Kognitif Memori Jangka Pendek Pada Anak Tuna Grahita di SLB Negeri Tanah Bumbu Bayu Purnama Atmaja ^{1*} , Rani Fitriani Arifin ² , Ritna Udiyani ³	84-94
Pengaruh Ovariektomi terhadap Kadar Estradiol dalam Darah Tikus (<i>Rattus novergicus</i>) Model Menopause Dwi Yulawati ^{1*} , Wuri Widi Astuti ² , Fitri Yuniarti ³	95-102
Komitmen Afektif dan Komitmen Normatif Dengan Kinerja Perawat Dalam Pemenuhan <i>Activity Daily Living</i> (ADL) Nur Cholis ¹ , Kurniawati ²	103-111
Analisis Faktor yang Berhubungan dengan Kepatuhan Fisioterapi Pasien Pasca Stroke di RS Bethesda Yogyakarta Siti Fadlilah ¹ , Fransiska Lanni ² , Romadhani Tri Purnomo ³	112-120
Pola Konsumsi Karbohidrat dan Status Gizi pada Siswa Kelas XI SMAN 1 Sampara Rifa'atul Mahmudah ¹ , *I Putu Sudayasa ¹ , M. Rustam ² , La Ode Alifariki ³	121-126
Penggunaan Gadget dengan Perkembangan Mental Emosional Pada Anak Usia Prasekolah Linda Ishariani	127-134
Efek Alprazolam Terhadap Jumlah Sel Leydig Mus Musculus Model Stres Kronik Fedelita Aistania Putri ¹ , Renny I'tishom ² , Arifah Mustika ³	135-139
Kearifan Lokal Petani Dalam Mengenal Dan Penanganan Awal Ancaman Akibat Bahan Berbahaya Di Area Pertanian Arista Maisyaroh ¹ , Eko Prasetya Widiyanto ² , Rizeki Dwi Fibriansari ³	140-147
Penigkatan Kesiediaan dan Pengetahuan Menjadi Relawan RJP Melalui Permainan Puzzle Gambar di SDN Kedungpedaringan 1 Kepanjen Hardiyanto ¹ , Frastiqa Fahrany ²	148-155
Analisis Faktor Risiko Terjadinya Hipertensi Pada Remaja Usia 15-18 Tahun di Wilayah Kepanjen Frastiqa Fahrany ¹	156-163

Efek Alprazolam Terhadap Jumlah Sel Leydig Mus Musculus Model Stres Kronik

Fedelita Aistania Putri¹, Renny I'tishom², Arifah Mustika³

¹Ilmu Kesehatan Reproduksi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, fedelita.maiwa@gmail.com
0895809583020

²Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, ritishom@fk.unair.ac.id,
08121644432

³Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, arifa-m@fk.unair.ac.id
087851540939

Abstrak

Pendahuluan: Infertilitas merupakan salah satu pencetus stres antara pasangan yang sudah menikah. Prevalensi stres yang terjadi di masyarakat Indonesia mengalami peningkatan dari tahun ke tahun, dan penggunaan obat hipnotik menjadi pilihan terapi. Penyalahgunaan obat hipnotik jenis benzodiazepine dalam alprazolam diidentifikasi sebagai permasalahan narkoba utama, dimana ketergantungan benzodiazepine dapat mempengaruhi sistem syaraf pusat yaitu neurotransmitter dopamin dan serotonin. Paparan benzodiazepine dapat menimbulkan gangguan keseimbangan protein pro-apoptosis dan anti-apoptosis, dengan ditandai peningkatan protein pro-apoptosis serta menurunnya protein anti-apoptosis seperti dalam sel Leydig. Stimulasi Stres oksidatif akan mengaktifkan jalur apoptosis intrinsik. **Tujuan:** melihat penurunan jumlah sel Leydig pada mencit jantan setelah diberikan paparan stres dengan metode CUMS, kemudian diberi terapi pengobatan anti anxiety dosis maksimal dari alprazolam 4mg/kg/bb. **Metode:** Hewan coba mencit (Mus musculus) galur Balb-c dilakukan proses aklimatisasi lalu randomisasi sampel pada tiga kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (K0), mencit tidak diberikan perlakuan ataupun obat, kelompok kontrol positif (K1), mencit diberi stressor metode CUMS selama masa spermatogenesis, kelompok perlakuan (K2), mencit diberi stressor dan diberikan obat alprazolam dengan merk dagang alganax dosis maksimal (4 mg/kg/bb) diberikan dengan cara sonde lambung. Pengukuran dilakukan setelah testis mencit dipotong melintang dan dilakukan proses HE (Hematoxylin-Eosin). Penghitungan dilakukan dibawah mikroskop cahaya (Olympus BX 41). **Hasil:** Uji Statistik pada variabel sel Leydig menunjukkan ada beda antar kelompok menggunakan uji kruskal walis $p=0,000$ ($p<0,05$). **Kesimpulan:** pemberian alprazolam dapat menurunkan jumlah sel Leydig, jumlah sel spermatogenik dan menurunkan tebal epitel tubulus seminiferus pada mencit Mus musculus model stres.

Kata kunci : Alprazolam, Infertilitas, Sel Leydig

Abstract

Introduction : Infertility is one of the stress stimulated for couple has been marriage. Misuse hypnotic drugs types of benzodiazepine in alprazolam as their primary drug problem. Benzodiazepine dependence can also affect the central nervous system that interfere with neurotransmitters dopamine and serotonin. Oxidative stress caused by exposure to benzodiazepines can cause interference pro-apoptotic protein balance and anti-apoptotic, with a marked increase in pro-apoptotic protein and a decrease in anti-apoptotic proteins such as in the Leydig cells. Oxidative stress stimulation activates the intrinsic apoptotic pathway. **Objective:** to see a decrease in the number of Leydig cells of male mice after exposure to the stress with cums method, and the mice would be given anti-anxiety medication therapy was alprazolam with maximum dosage. **Materials and methods:** The research subject using male mice (Mus musculus) strain Balb-c had acclimatization process and randomize sampling. There were divided into three groups consisting of negative control group (K0), without stress and drugs when spermatogenesis time is positive control group (K1) and treatment group (K2). The mice get a daily alprazolam drugs (alganax) by gavage sonde with maximum dosage (4mg/kg/weight). The measurement's do after obtained from the testis that has been cut crosswise and do the Hematoxylin-eosin (HE). Calculations carried out under a light microscope (Olympus BX 41). **Results:** Statistical test in Leydig cell showed that there was significant difference with kruskal walis $p=0,000$ ($p<0,05$). **Conclusion:** administration of alprazolam might decrease the number of Leydig cells of mice Mus musculus model of chronic stress

Keywords : Alprazolam, Infertility, Leydig cell.

PENDAHULUAN

Alamat Korespondensi Penulis:

Fedelita Aistania Putri

Email : fedelita.maiwa@gmail.com

Alamat : Ilmu Kesehatan Reproduksi, Fakultas
Kedokteran, Universitas Airlangga. Jl. Mayjen
Prof. Dr. Moestopo No.47, Surabaya

Stres yang terjadi sebagai bentuk akumulasi dari kecemasan banyak dialami oleh kepala keluarga dengan gender mayoritas laki-laki, dimana data ditunjang dari angka pekerja berdasarkan rasio

ketenagakerjaan terhadap populasi (EPR) sebesar 77% hingga tahun 2016 (1). Respon dari stres mengaktifkan sympathetic nervous system dan melibatkan hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis (2). Stres psikologis berhubungan dengan abnormalitas parameter semen dan ini dapat menyebabkan infertilitas pria (3). Faktor eksternal seperti stres juga dapat mengaktifkan proses apoptosis yang akan menghambat spermatogenesis di testis dan akan mengganggu fertilitas (4). Alprazolam merupakan obat ansiolitik yang mengandung benzodiazepine paling sering digunakan. Angka mortalitas akibat ketergantungan benzodiazepine sebesar 3,07 per 100.000 orang dewasa.(4,5) Alprazolam memiliki waktu paruh sekitar 6,3-26,9 jam, dengan onset of action yang relatif cepat, sekitar 1-2 jam. Alprazolam terbukti efektif dalam mengontrol gangguan panik (6), tetapi tidak lagi direkomendasikan sebagai terapi farmakologis utama karena risiko terjadinya toleransi, ketergantungan, dan kemungkinan penyalahgunaan (7).

Benzodiazepine juga dapat mempengaruhi sistem syaraf pusat yaitu mengganggu neurotransmitter dopamin dan serotonin. Stres oksidatif akibat paparan benzodiazepine dapat menimbulkan gangguan keseimbangan protein pro-apoptosis dan anti-apoptosis, dengan ditandai peningkatan protein pro-apoptosis serta menurunnya protein anti-apoptosis seperti dalam sel Leydig (8,9) Stimulasi Stres oksidatif akan mengaktifkan jalur apoptosis intrinsik yang melibatkan perubahan dalam mitokondria sel, aktivasi serangkaian cascade system aspartate specific protease (caspase) dan ditandai dengan meningkatnya caspase-3 (10). Penelitian terkait perhitungan jumlah sel Leydig yang terjadi sebagai penyebab infertil dengan pemberian Alprazolam perlu dilakukan untuk membuktikan seberapa tinggi pengaruh penggunaan obat dengan kandungan benzodiazepin terhadap fungsi endokrin melalui testis yang dapat menurunkan fungsi sel Leydig atau mengacaukan sistem regulasi hormon (hypothalamic-pituitary axis) (2). Hasil yang terjadi dapat menurunkan kadar testosteron sehingga berdampak terhadap penurunan produksi spermatozoa. (11) Bukan hanya itu saja, pemberian alprazolam dapat membatasi jalur intratesticular vascularization atau merubah fungsi epididimis dan berdampak pada penilaian parameter spermatozoa (12)

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan adalah eksperimental. Rancangan penelitian menggunakan true experimental), dengan pemenuhan kriteria adanya kelompok kontrol (positif dan negatif), kelompok perlakuan dan randomisasi sampel (13) Desain penelitian ini post test only control group. Pembagian sampel dilakukan secara random untuk meletakkan anggota sampel ke dalam kelompok eksperimen maupun kelompok kontrol. Analisis data dalam penelitian ini menggunakan Anova (Analysis of variance) untuk melihat pengaruh dari setiap variabel dan uji tukey post hoc yang digunakan sebagai perbandingan pada data sebaran normal. Distribusi data tidak normal menggunakan analisis data menggunakan kruskal wallis sedangkan uji variabel menggunakan mann whitney, Kriteria hasil yang signifikan diatur dengan $P < 0,05$.

Metode Pengumpulan Data

Sampel penelitian adalah 48 ekor mencit (*mus musculus*) jantan dengan galur Balb-c yang memenuhi kriteria inklusi yaitu berumur 6-8 minggu, bobot badan 25-30 gram, belum pernah digunakan sebagai obyek penelitian sebelumnya, keadaan sehat ditandai dengan : bulu mengkilat dan bersih, mata bersinar dan gerakan lincah serta tampak tenang dan kriteria eksklusi yaitu Mencit (*Mus musculus*) jantan yang sakit ataupun mati pada saat pengumpulan data.

Mencit (*Mus musculus*) Balb-c jantan sebanyak 48 ekor dibagi secara acak sederhana ke dalam tiga kelompok (kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan). Kelompok kontrol negatif (K0) merupakan kelompok yang tidak di beri perlakuan stres dan obat, Kelompok kontrol positif (K1) adalah kelompok yang diberikan perlakuan stres menggunakan metode CUMS selama 21 hari dengan istirahat tanpa diberi alprazolam dan kelompok perlakuan (K2) adalah kelompok diberi perlakuan stres menggunakan metode CUMS 21 hari, kemudian diberikan alprazolam dosis maksimal selama siklus spermatogenesis.

Setiap perlakuan dalam seharinya kurang lebih dilakukan selama 7 jam dengan perkiraan dimulainya pukul 08.00 pagi hingga pukul 15.00. Pemberian Alprazolam telah dikonfersikan untuk diberikan kepada hewan coba sebanyak 0,025 mg/kali/hari dalam bentuk sediaan dengan suspensi CMC Na kemudian diberikan secara oral melalui

sonde lambung pada mencit 1 kali pada hari yang sama setelah diberikan stresor.

Mencit dikorbankan untuk diambil testisnya dengan cara pembedahan melalui insisi pada dinding abdomen selanjutnya dilakukan pewarnaan Hematosiklin-Eosin (HE). Penghitungan jumlah sel Leydig pada sediaan testis mencit dengan menghitung sel Leydig pada 5 lapang pandang, dimana masing-masing lapang pandang dicari 10 kompartemen intersisial yang terletak

diantara 3 tubulus yang hampir bulat dan hampir sama ukurannya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan metode Chronic Unpredictable Mild Stress (CUMS) untuk memicu stres pada hewan yang dilakukan selama siklus spermatogenesis mencit, dimana proses ini akan berdampak pada menurunnya jumlah sel Leydig. Hasil analisis data jumlah sel Leydig dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Data deskriptif dan uji normalitas data jumlah sel Leydig

	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum	Normalitas (Saphiro-Wilk)
K0 (control)	31,1688	8,53297	29,2000	20,80	51,10	0,081
K1 (CUMS)	11,2188	2,26898	10,9500	8,10	16,10	0,303
K2 (CUMS+ alprazolam)	8,0063	2,23561	7,7500	5,50	13,60	0,041

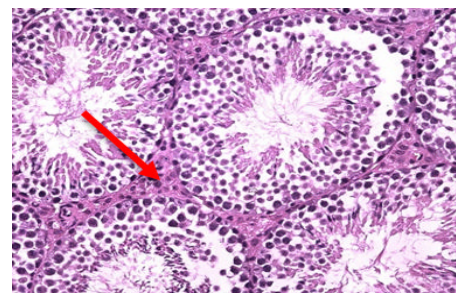
Tabel diatas menunjukkan rerata dari jumlah sel Leydig. Pada penelitian ini uji normalitas data menggunakan uji Saphiro-Wilk diperoleh sebaran data yang tidak normal pada K2 ($P < 0,05$), sedangkan sebaran data normal pada K0 dan K1 ($P > 0,05$). Test homogeneity of variances data

jumlah sel Leydig dengan uji Levene test antar kelompok didapatkan varian data yang tidak sama, maka selanjutnya dilakukan uji beda antar kelompok menggunakan uji kruskal walis dan didapatkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), dimana ada perbedaan pada semua kelompok.

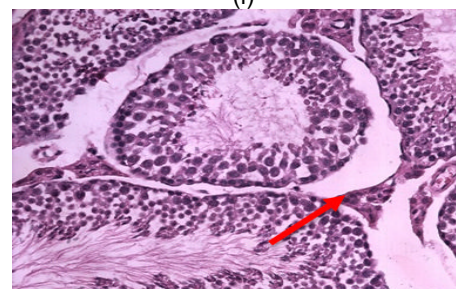
Tabel 2. Hasil Uji beda jumlah sel Leydig pada kelompok K0, K1, K2

	K1 (CUMS)	K2 (CUMS + alprazolam)
K0 (Kontrol)	0,000 ^a	0,000 ^b
K1 (CUMS)	-	0,000 ^c

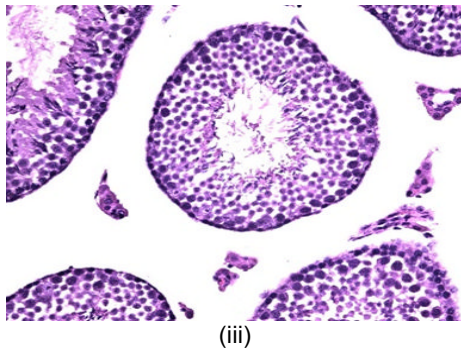
Pada tabel 2. Dari hasil analisa normalitas data sebelumnya, jika dipasangkan dengan K2 maka akan menggunakan uji beda non parametrik, karena distribusi data yang tidak normal. Hasil analisa uji beda antara K0 dan K1 menggunakan uji beda parametrik independent t-test dan mendapatkan hasil ada beda signifikan dengan $p = 0,000^a$ ($p < 0,05$). Hasil analisa uji beda antara K0 dan K2 menggunakan uji beda non parametrik mann whitney dan mendapatkan hasil ada beda signifikan dengan $p = 0,000^b$ ($p < 0,05$). Hasil analisa uji beda antara K1 dan K2 menggunakan uji beda non parametrik mann whitney dan mendapatkan hasil ada beda signifikan dengan $p = 0,000^c$ ($p < 0,05$).



(i)

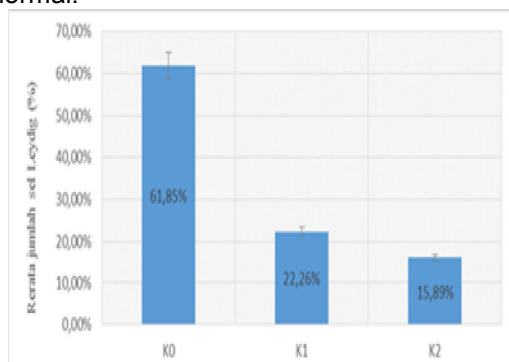


(ii)



Gambar 1. Sel Leydig (i). kelompok kontrol negatif (K0), (ii) kelompok kontrol positif (K1), (iii) kelompok perlakuan (K2). Pemeriksaan menggunakan mikroskop elektron (mikroskop olympus BX 41) dengan pembesaran 400x.

Penampang testis preparat histologi (Hematoxylin-Eosin) dari mencit (mus musculus) jantan setelah melalui proses pembedahan dan dilakukan pengamatan dengan hasil pada kelompok kontrol negatif (i) dengan kode sampel K0.9-8 memiliki jumlah sel Leydig 37, dari gambar penampang testis, didapatkan sel Leydig padat dengan bentuk yang normal. Pada kelompok kontrol positif (ii) dengan kode sampel K1.2-6 memiliki jumlah sel Leydig 15, dari gambar penampang testis, didapatkan sel Leydig padat pada satu lokasi tertentu dengan bentuk yang normal. Pada kelompok perlakuan (iii) dengan kode sampel K2.9-2 memiliki jumlah sel Leydig 4. Melalui gambar penampang testis, didapatkan sel Leydig sangat jarang namun rata-rata bentuk normal.



Gambar 2. Rata-rata jumlah sel Leydig (%)

Perubahan terlihat dari hasil rerata, dimana semakin menurunnya jumlah sel Leydig dibuktikan dari jumlah persentase rerata kelompok kontrol negatif (K0) dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (K1) yaitu mencit yang diberikan perlakuan stres dengan metode Chronic Unpredictable Mild Stress (CUMS) serta K2 yaitu mencit yang diberikan stres dalam

siklus spermatogenesis mencit dan diberikan terapi dosis maksimal obat alprazolam.

Pengukuran jumlah sel Leydig didapatkan dari hasil testis yang telah dipotong melintang dan dilakukan proses Hematoxylin-Eosin (HE). Penghitungan dilakukan dibawah mikroskop cahaya (Olympus BX 41). Jumlah sel Leydig dari masing-masing kelompok mengalami penurunan sesuai dengan tabel 5.1, Kelompok kontrol (K1) dengan rata-rata 31,17 menurun menjadi 11,2 pada K1 dan semakin menurun pada kelompok perlakuan (K2) dengan rata-rata jumlah sel Leydig 8,01. Perbedaan signifikan juga ditunjukkan dari kelompok kontrol terhadap K1 dan K2 dengan $p=0,000$ ($p<0,05$). Pada mamalia jantan, LH merangsang sel Leydig untuk memproduksi testosteron, biosintesis sel Leydig berada di gonad (14). Berdasarkan penelitian sebelumnya, penggunaan terapi alprazolam dengan penggunaan dosis maksimal dan dalam jangka waktu yang panjang dapat meningkatkan stres oksidatif. Tingginya level dari glukokortikoid menunjukkan penurunan level testosteron pada hewan coba dimana ditunjukkan dengan kondisi stres, berdasarkan hasil penelitian in vitro menunjukkan glukokortikoid menghambat produksi testosteron pada sel Leydig, sehingga jumlah sel Leydig mengalami penurunan (15).

SIMPULAN DAN SARAN

Pemberian alprazolam dapat menurunkan jumlah sel Leydig pada mencit *Mus musculus* model stres kronis. Dalam rangka memahami jalur toksikologi dari pemberian alprazolam, maka perlu adanya penelitian lebih lanjut pada tingkat molekuler pada jalur apoptosis dengan melibatkan caspase 3 dengan metode IHC. Penelitian sejenis perlu dilakukan pada mamalia lain yang lebih tinggi tingkatannya sehingga dapat mendukung hasil penelitian jauh lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] ILO. Organisasi Perburuhan Internasional. Kantor ILO untuk Indonesia dan Timor-Leste. Laporan ketenaga kerjaan Indonesia : memanfaatkan teknologi untuk pertumbuhan dan penciptaan lapangan kerja / Organisasi perburuhan internasional. Cetakan pertama. Jakarta : Organisasi Perburuhan Internasional. 2017.
- [2] Zhao, Jing. Cuiying, Niu. Jianv Wang. Hongxia, Yang. Yuzhi, Du. Lixin, Wei. and

- Gen Li. The depressive like behaviors of chronic unpredictable mild stress-treated mice ameliorated by Tibetan medicine zuotai: involvement in the hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) axis pathway. *Dove Press Journal : Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2018; 14: 129-141.
- [3] Durairajayanayagam, Damayanthi. Lifestyle causes of male infertility. *Arab Journal of Urology*. 2017; 16: 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2017.12.004>.
- [4] Rojaz, Julrez, Lizbeth, Casilias Fahlel, dan Retana-Marquez Socorro. Stress and Cell Death in Testicular Cells. *Andrology*. 2017. doi: 10.4172/2167-0250.1000183 (1): 6:1000183.
- [5] Ait, Doud. Nassima. Associate professor. University of Virginia and Department of psychiatry and Neurobehavioural. A review of alprazolam use, misuse and withdrawal. *Journal addict Med*. 2018; 12 (1): 4-10
- [6] Amri, Fahrul. Farmakologi alprazolam dalam mengatasi gangguan panik. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*. 2012; 12 (3): 187-190
- [7] Kaplan, HI. Sadock, BJ and Grebb J. Sinopsis psikiatri : Ilmu Pengetahuan Perilaku Psikiatri Klinis. Jilid 1 edisi ke-7. Jakarta : Binarupa Aksara. 2010.
- [8] Ilacqua, Alessandro. Giulia, Izzo. Gian, Pietro Emernziani. Carlo, Baldari and Antonio, Aversa. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on male fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018; 16: 115. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0436-9>
- [9] Kori, Rohini Sharanappa. Ravindranath H Aladakatti. S.D Desai. and Kusal Kanti Das. Effect of drug alprazolam on restrained stress induced alteration of serum cortisol and antioxidant vitamins (vitamins C and E) in male albino rats. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016; 10 (8 : AF07-AF09): 7-9.
- [10] Zulkarnain dan Dicky, Moch Rizal. Ekspresi Caspase-3 sel Leydig Tikus Sprague Dawley yang Diinduksi Streptozotocin Dosis Rendah. *The Journal of Andrology Indonesia*. MAI. 2012; No.43-44 (ISSN 0125-429 X): 1727-1734.
- [11] Arjadi. Fitranto. Soejono, Sri Kadarsih. dan Pangestu, Mulyono. Paradoxical Sleep Deprivation decrease serum testosterone and Leydig cells in male rats. *Universa Medicina*. 2014; 33-No.1: 27-37.
- [12] Perrin, Jeanne. M Semet. M Paci. Saiias J Magnan. Metzler C Guillemain. R Boissier, and H Lejeune. The Impact of Drugs on Male Fertility : a Review. *Andrology*. 2017; 5 (doi: 10.1111/andr.12366): 640-663 .
- [13] Armitage, P. Berry, G. and Matthews, J. *Statistical Methods in Medical Research*. fourth edition ed. United Kingdom: MPG Books. 2002.
- [14] Odell, WD. RS Swerdloff. J Bain. F Wollesen and PK Grover. The effect of sexual maturation on testicular response to LH stimulation of testosterone secretion in the intact rat. *Endocrinology*. 1974; 95: 1380-1384.
- [15] Gao, Hui-bao. Ming-hAN. Tong, Yan-Qiang Hu. Qing-Su, Guo. Renshan Ge, and Matthew P Hardy. Glucocorticoid induces apoptosis in rat Leydig cells. *Endocrinology*. 2002; 143 (1): 130-138.