

---

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH NAGA MERAH  
(*Hylocereus polyrhizus*) TERHADAP GAMBARAN SPERMATOGENESIS TIKUS  
PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI PAKAN TINGGI  
LEMAK**

**Yara Cantika<sup>1</sup>, Cut Fauziah<sup>2</sup>, Yuni Setyaningsih<sup>3</sup>**

<sup>1,2,3</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Indonesia

E-mail: [yaracantika95@gmail.com](mailto:yaracantika95@gmail.com)

---

**ABSTRAK**

Spermatogenesis dipengaruhi oleh stres oksidatif yang dihasilkan dari peningkatan adipokin pro-inflamasi karena pola makan tinggi lemak. Namun, kerusakan sel-sel spermatogenesis diharapkan dapat dicegah dengan alternatif alami yaitu buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*). Penelitian bertujuan untuk menganalisa pengaruh pemberian ekstrak *Hylocereus polyrhizus* terhadap sel-sel spermatogenesis yang diinduksi pakan tinggi lemak. Penelitian berupa true-experiment. 30 ekor tikus dibagi ke dalam 5 kelompok. Kelompok 1 sampai 4 diberikan perlakuan selama 52 hari dan kelompok 5 selama 104 hari. Kelompok 1 kontrol negatif (K1) diberikan pakan standar, kelompok 2 Kontrol positif (K2) diberikan telur puyuh 10ml/kgBB, kelompok 3 Perlakuan 1 (P1) diberikan telur puyuh 10ml/kgBB dan simvastatin 0,72mg/hari, kelompok 4 Perlakuan 2 (P2) diberikan telur puyuh 10ml/kgBB dan ekstrak *Hylocereus polyrhizus* dosis 60mg/hari selama 52 hari, dan kelompok 5 Perlakuan 3 (P3) diberikan telur puyuh 10ml/kgBB dan ekstrak *Hylocereus polyrhizus* dosis 60mg/hari selama 104 hari. Analisis data menggunakan uji One Way ANOVA dilanjutkan uji (P-value=0,05) pada perlakuan 52 hari. Kelompok P1 dan P2 memperlihatkan perbaikan dan peningkatan spermatosit dan spermatid bermakna (p.000<0,05) dibandingkan kelompok K2. Kelompok P2 memiliki rata-rata sel spermatosit dan spermatid lebih tinggi dibandingkan kelompok P1 (p.000<0,05). Kelompok P2 52 hari sebanding dengan kelompok P3 104 hari (p.469>0,05) pada sel spermatid. Ekstrak *Hylocereus polyrhizus* selain memiliki mekanisme kerja seperti simvastatin juga memiliki kandungan antioksidan dan perlakuan jangka panjang tidak memberikan pengaruh buruk terhadap sel spermatogenesis. Kesimpulannya, ekstrak *Hylocereus polyrhizus* dosis 60mg/hari dapat memperbaiki dan meningkatkan sel-sel spermatogenesis yang diinduksi pakan tinggi lemak.

**Kata Kunci** : *Hylocereus polyrhizus*, pakan tinggi lemak, spermatogenesis, kolesterol, simvastatin

---

**ABSTRACT**

Spermatogenesis can be affected by oxidative stress produced by the increasing of pro-inflammatory adipokines because of high fat diet. The spermatogenesis cells damaged can be prevented with natural substance such as red pitaya (*Hylocereus polyrhizus*). This study aims to analyze effect of *Hylocereus polyrhizus* extract on rat's spermatogenesis cells number that induced by high fat diet. This study had used true-experiment design. 30 rats were divided into 5 groups. Groups 1 to 4 had done treatment for 52 days and group 5 treatment for 104 days. Group 1 Negative control (K1) administered with standard diet, group 2 Positive control (K2) had administered quail egg 10ml/KgBW, group 3 Experiment 1 (P1) had administered quail egg polyrhizus 10ml/Kg BW and with simvastatin 0,72mg/day, group 4 Experiment 2 (P2) had administered quail egg 10ml/KgBW and with *Hylocereus polyrhizus* extract 60mg/day in 52 days, and group 5 Experiment 3 (P3) had administered quail egg 10ml/KgBW and with *Hylocereus polyrhizus* extract 60mg/day in 104 days. Data were analyzed by One Way ANOVA and continued with Post Hoc Tukey's HSD (P-Value=0,05) for 52 day groups. Group P1 and P2 showed repairing effect and increasing spermatocytes and spermatids (p.000<0,05) compared to group K2. Group P2 had more spermatids and spermatocytes than group P1 (p.000<0,05). Group P2 52 days' spermatid cells equalled to group P3 104 days (p.469>0,05). *Hylocereus polyrhizus* extract not only had mechanism like simvastatin but also contained antioxidant, and a long-term treatment had not proven bad effect to spermatogenesis cells. Conclusion. *Hylocereus polyrhizus* extract 60mg/day can repair and increase spermatogenesis cells induced with high fat diet.

**Keywords** : *Hylocereus polyrhizus*, high fat diet, spermatogenesis, cholesterol, simvastatin

---

## PENDAHULUAN

Gaya hidup memiliki dampak jangka panjang terhadap kesehatan seseorang. Gaya hidup sehat memiliki lima komponen yaitu perilaku tidak merokok, aktivitas fisik 30 menit setiap hari, berat badan ideal, pola makan ideal, dan konsumsi alkohol yang tidak berlebihan. Gaya hidup yang tidak sehat dengan pola makan tinggi lemak akan meningkatkan nilai kolesterol darah.<sup>1</sup> Kadar kolesterol yang tinggi pada jangka waktu yang lama dapat mempengaruhi berbagai sistem organ, salah satu sistem organ yang paling sering terkena dampak adalah kardiovaskular yang akan bermanifestasi sebagai angina, serangan jantung dan stroke iskemik.<sup>2</sup>

Indonesia merupakan negara dengan konsumsi *saturated fatty acids* (SFA) tertinggi sebesar 20,9%.<sup>3</sup> Sebanyak 40,7% warga Indonesia mengkonsumsi makanan tinggi lemak dengan angka mencapai 47,8% dari penduduk DKI Jakarta. Hasil riset juga menunjukkan bahwa prevalensi konsentrasi kolesterol total lebih dari 200 mg/dL adalah sebesar 35,9% pada populasi penduduk usia  $\geq 15$  tahun.<sup>4</sup>

Peningkatan kadar kolesterol total yang disebabkan oleh konsumsi makanan tinggi lemak dapat mempengaruhi sel germinativum testis. Sel-sel adiposit menghasilkan adipokin pro-inflamasi yang akan menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS), *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), dan *Lipid Peroksidase* (LPO).<sup>5,6</sup> Sementara faktor-faktor antioksidan seperti *Superoxide Dismutase* (SOD), *Gluthatione Peroxidase* (GPx), dan *Catalase* tidak dapat menanggulangi jumlah radikal bebas sehingga hal-hal tersebut akan menyebabkan kerusakan sel-sel testis dengan cara merangsang perusakan DNA, membran sel, dan apoptosis.<sup>7,8</sup> Stres oksidatif yang dihasilkan oleh konsumsi makanan tinggi lemak juga akan menekan kadar testosteron, perubahan rasio testosteron dengan estradiol, dan penurunan *Follicle-Stimulating hormone* (FSH) sehingga hormon-hormon bersifat

protektif terhadap sel germinativum berkurang.<sup>9,10</sup> Hal-hal tersebut akan menyebabkan penurunan jumlah sel-sel spermatogenesis yang dapat dinilai secara kuantitatif.<sup>11</sup>

Jumlah sel-sel spermatogenesis yang menurun akibat peningkatan kadar kolesterol dapat diatasi dengan penggunaan statin karena dilaporkan sebelumnya penggunaan antioksidan dan penggunaan obat golongan statin memperlihatkan sifat proteksi pada testis dan fungsi reproduksi pada keadaan tinggi kadar kolesterol darah, bahkan meningkatkan parameter semen dan memperbaiki disfungsi endokrin gonad.<sup>9</sup> Obat golongan statin bekerja dengan cara menghambat HMG-CoA reduktase sehingga dapat menurunkan kolesterol.<sup>12</sup> Namun, Sekitar 10%-15% pasien dapat mengalami intoleransi statin. Manifestasi dari intoleransi obat ini seperti miopati dan hepatotoksitas sehingga pemakaian obat harus dibawah pengawasan medis.<sup>13</sup> Maka, dibutuhkan alternatif alami untuk dikonsumsi sehari-hari seperti tanaman herbal maupun buah-buahan yang diharapkan dapat mengontrol kadar kolesterol dan memiliki efek samping yang lebih rendah.<sup>14</sup>

Sebagai negara tropis, Indonesia memiliki potensi budidaya beraneka ragam tanaman. Salah satu hasil dari tanaman yang mulai banyak dikonsumsi adalah buah naga (*Hylocereus sp.*) karena diyakini memiliki kandungan kimia yang bermanfaat bagi kesehatan.<sup>15</sup> Buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) merupakan jenis buah naga yang sudah banyak dikonsumsi masyarakat Indonesia.<sup>16</sup>

Buah naga merah memiliki *total dietary fiber* (TDF) cukup tinggi, aktivitas antioksidan yang baik sebesar 67,45 ppm, dan *Oxygen radical absorbance capacity* (ORAC) sebesar 7,6  $\mu\text{M TE/g}$  puree kandungan ini lebih banyak dari buah tropis lainnya seperti buah naga putih, leci, sawo, mangga, lengkeng, dan sebagainya.<sup>17,18</sup> Buah naga merah juga mengandung zat

yang bekerja seperti statin yaitu saponin dan triterpenoid.<sup>19</sup>

Penelitian sebelumnya di Indonesia pada tikus terbukti bahwa buah naga merah dosis 60mg/hari dapat memperbaiki profil lipid.<sup>14</sup> Buah naga merah dosis 120mg/hari memiliki efektivitas yang sama dengan obat golongan statin dosis 10mg/hari dalam menurunkan kolesterol.<sup>20</sup> Lalu, buah naga merah dosis 250mg/Kg/hari dan 500 mg/Kg/hari terbukti dapat meningkatkan proses spermatogenesis tikus selama tidak mencapai dosis letal 1000 mg/Kg/hari, namun hasil ini didapatkan tanpa melakukan induksi pakan tinggi lemak selama 25 hari.<sup>21</sup>

Berdasarkan uraian di atas maka peneliti tertarik melakukan penelitian untuk menganalisa pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah dalam mencegah penurunan jumlah sel-sel spermatogenesis yang disebabkan oleh konsumsi makanan tinggi lemak, berkaitan dengan strategi preventif terhadap dampak konsumsi makanan tinggi lemak. Hal ini sesuai pasal 12 kewajiban umum dokter menurut kode etik kedokteran 2012 bahwa seorang dokter wajib memperhatikan aspek pelayanan kesehatan meliputi bidang promotif, preventif, kuratif, rehabilitatif, dan paliatif.

## METODE PENELITIAN

### Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *true-experiment* dengan rancangan penelitian *posttest-only control-group design*. Desain ini mengendalikan efek perancu dari pretest.<sup>22</sup> Populasi secara randomisasi sederhana (*simple randomization*).<sup>23</sup> Dikelompokkan, perlakuan diberikan pada kelompok eksperimen dan semua kelompok diukur dengan cara posttest.<sup>22</sup>

Hasil penelitian dari kelima kelompok didapatkan berupa hasil *posttest* jumlah parameter spermatogenesis. Perlakuan selama satu siklus spermatogenesis akan dianalisa melalui uji

*ANOVA One Way* ( $P$  value = 0,05). *ANOVA One Way* adalah suatu uji statistik untuk melihat perbedaan rata-rata antar beberapa kelompok hanya dalam satu kali pengukuran. Asumsi yang harus dipenuhi pada uji ini adalah jenis data yang dihubungkan numerik dengan katagorik, data terdistribusi normal, dan homogen.<sup>24</sup> Setelah itu dilakukan uji *Post Hoc Tukey's HSD (Honestly Significant difference)* untuk melihat kelompok mana saja yang memiliki beda rata-rata yang bermakna.<sup>25</sup> Apabila asumsi tidak terpenuhi maka dapat dilakukan uji alternatif non-parametrik Kruskal-Wallis.<sup>26</sup> Sementara uji analisis antara kelompok ekstrak buah naga merah selama 52 hari dengan 104 hari menggunakan *T-test Independent* karena hanya membandingkan dua kelompok katagorik. Apabila data tidak terdistribusi normal dilakukan uji non-parametrik *Mann-Whitney U*.<sup>27</sup>

### Populasi dan Sampel

Penelitian ini menggunakan sampel tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *wistar*, jantan, usia  $\pm 8$  minggu, dan berat  $\pm 200$ -250 gram.

Dalam penelitian ini tikus akan dibagi ke dalam 5 kelompok yang terdiri dari satu kelompok kontrol negatif, satu kelompok kontrol positif, dan tiga kelompok eksperimental. Kelompok 1 kontrol negatif (K1) diberikan pakan standar, kelompok 2 kontrol positif (K2) diberikan pakan tinggi lemak, kelompok 3 perlakuan 1 (P1) diinduksi pakan tinggi lemak lalu diintervensi dengan Simvastatin dosis 0,72mg/KgBB, dan kelompok 4 perlakuan 2 (P2) diinduksi pakan tinggi lemak lalu diintervensi dengan ekstrak buah naga merah dosis 60mg/hari. Kelompok 1 sampai 4 dilakukan selama 52 hari atau satu siklus spermatogenesis. Kelompok 5 diinduksi pakan tinggi lemak lalu diintervensi dengan ekstrak buah naga merah selama 104 hari atau dua siklus spermatogenesis.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Wistar*, dewasa (usia 8 minggu), berat badan 200-250 gram, kondisi sehat (bergerak aktif dan tidak cacat).

### Pengambilan Sampel

Sampel diambil menggunakan teknik randomisasi sederhana (simple randomization) dengan cara penarikan nomor undian. Teknik randomisasi akan mengurangi bias seleksi dan perancu dengan terbaginya secara seimbang variabel-variabel yang tidak diteliti.<sup>28</sup>

### Prosedur Penelitian

Penelitian eksperimental ini meliputi tahap persiapan alat dan bahan, persiapan tikus, dan prosedur pelakuan pada tikus mulai dari aklimatisasi sampai dengan pembedahan tikus. Setelah pembedahan, organ testis dibuat menjadi preparat dengan melakukan pewarnaan selanjutnya diperiksa secara mikroskopik dengan perbesaran 400X sebanyak 5 lapang pandang per preparat, dalam satu lapang pandang terdapat satu tubulus seminiferus utuh. Setelah didapatkan hasil data, dilakukan uji statistik.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil

Pada penelitian ini dilakukan induksi pakan tinggi lemak dengan menggunakan telur puyuh dosis 10 ml/KgBB lalu diberikan perlakuan berupa simvastatin dosis 0,72 mg/hari dan Ekstrak buah naga merah dosis 60 mg/hari dalam satu siklus dan dua siklus spermatogenesis. Berikut hasil rata-rata kadar kolesterol total tiap kelompok perlakuan.

**Tabel 1.** Rata-rata Kadar Kolesterol

Perlakuan	Rata-rata Kadar Kolesterol $\pm$ SD
Kontrol Negatif	64,83 $\pm$ 10,19
Kontrol Positif	101,17 $\pm$ 6,34
Simvastatin	73,17 $\pm$ 9,81
Naga Merah 52	54,17 $\pm$ 2,32
Naga Merah 104	71,17 $\pm$ 22,59

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang menggunakan pakan standar Bravo-512 nilai rujukan kadar kolesterol puasanya adalah dibawah 89 mg/dl.<sup>29</sup> Dari hasil rata-rata kadar kolesterol penelitian ini, pada kelompok kontrol negatif didapatkan angka 64,83 $\pm$ 10,19 mg/dl yang merupakan kadar kolesterol total normal pada penelitian ini. Sementara, kadar kolesterol tertinggi terdapat pada kelompok kontrol positif memiliki kadar kolesterol total sebesar 101,17 $\pm$ 6,34 mg/dl, hal ini menunjukkan bahwa induksi pakan tinggi lemak menggunakan telur puyuh dosis 10 ml/kgBB dapat meningkatkan kadar kolesterol total darah.

Kelompok perlakuan menggunakan simvastatin dan ekstrak buah naga merah didapatkan hasil berturut-turut sebesar 73,17 $\pm$ 9,81 mg/dl dan 54,17 $\pm$ 2,32 mg/dl menunjukkan bahwa pemberian simvastatin dan ekstrak buah naga merah selama satu siklus spermatogenesis memiliki kadar kolesterol lebih rendah dibandingkan dengan kontrol positif yang diinduksi pakan tinggi lemak dan tidak diberikan intervensi.

Pemberian ekstrak buah naga antara satu siklus spermatogenesis dengan dua siklus spermatogenesis didapatkan hasil berturut-turut 54,17 $\pm$ 2,32 mg/dl, dan 71,17 $\pm$ 22,59. Hasil ini memperlihatkan peningkatan kadar kolesterol.

Sesuai dengan tujuan penelitian ini yaitu menganalisa pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap gambaran spermatogenesis testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi pakan tinggi lemak. Berikut disajikan hasil rata-rata sel spermatogenesis tiap kelompok perlakuan.

**Tabel 2.** Rata-rata Sel Spermatogenesis

Perlakuan	Rata-rata Kadar Kolesterol $\pm$ SD
<b>Spermatogonium</b>	
Kontrol Negatif	49,27 $\pm$ 5,06
Kontrol Positif	45,83 $\pm$ 8,69
Simvastatin	46,43 $\pm$ 5,23
Naga Merah 52	49,87 $\pm$ 4,77
Naga Merah 104	55,77 $\pm$ 9,02
<b>Spermatisit</b>	
Kontrol Negatif	69,87 $\pm$ 6,57
Kontrol Positif	157,47 $\pm$ 17,01
Simvastatin	66,73 $\pm$ 7,15
Naga Merah 52	112,63 $\pm$ 9,45
Naga Merah 104	129,07 $\pm$ 9,34
<b>Spermatid</b>	
Kontrol Negatif	158,60 $\pm$ 17,18
Kontrol Positif	48,03 $\pm$ 8,67
Simvastatin	165,83 $\pm$ 25,04
Naga Merah 52	205,37 $\pm$ 33,56
Naga Merah 104	217,77 $\pm$ 22,40
<b>Sertoli</b>	
Kontrol Negatif	11,37 $\pm$ 1,19
Kontrol Positif	10,97 $\pm$ 1,86
Simvastatin	12,27 $\pm$ 1,18
Naga Merah 52	12,30 $\pm$ 1,03
Naga Merah 104	12,33 $\pm$ 0,98

Tabel 2 secara deskriptif menunjukkan pada sel spermatogonium dan sel sertoli didapatkan hasil rata-rata yang tidak terlalu jauh. Namun, Pada sel spermatisit dan sel spermatid terdapat variasi rata-rata yang sangat berbeda.

Kelompok sel spermatisit memperlihatkan peningkatan jumlah sel terbesar pada perlakuan kontrol positif dengan rata-rata 157,47 $\pm$ 17,01. Angka ini sangat jauh dari rata-rata sel kontrol negatif sebesar 69,87 $\pm$ 6,57. Penggunaan Simvastatin memberikan kadar rata-rata yang mirip dengan kontrol negatif yaitu 66,73 $\pm$ 7,15. Sementara, pemberian ekstrak buah naga merah 52 dan 104 hari menggambarkan peningkatan jumlah sel yang cukup besar dengan rata-rata 112,63 $\pm$ 9,45 dan 129,07 $\pm$ 9,34.

Hasil sel spermatid menunjukkan bahwa rata-rata sel kontrol positif mengalami penurunan dengan angka 48,03 $\pm$ 8,67 dibandingkan dengan kontrol negatif yang sebesar 158,60 $\pm$ 17,18 hal ini menggambarkan bahwa pakan tinggi lemak menurunkan jumlah sel spermatid.

Sementara penggunaan simvastatin dapat meningkatkan jumlah sel spermatid dengan rata-rata 165,83 $\pm$ 25,04 mendekati angka normal kontrol negatif penelitian. Pemberian ekstrak buah naga merah selama 52 dan 104 hari dapat meningkatkan jumlah sel spermatid berturut-turut sebesar 205,37 $\pm$ 33,56 dan 217,77 $\pm$ 22,40.

### Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap gambaran spermatogenesis testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi pakan tinggi lemak.

Hasil penelitian diambil setelah perlakuan selama 52 hari dan 104 hari. Data yang diambil berupa hasil pemeriksaan kadar kolesterol dan perhitungan jumlah sel spermatogenesis tikus pada tiap kelompok perlakuan. Tikus yang sudah mendapat perlakuan akan ditimbang, dipuaskan selama 10 jam, lalu dilakukan pengambilan darah dan pembedahan organ testis sehingga dapat dibuat menjadi preparat yang akan dihitung di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Setiap satu preparat akan dilihat 5 lapang pandang, dalam 1 lapang pandang terdapat 1 tubulus seminiferus utuh. Puasa dilakukan untuk menghindari kerancuan hasil pemeriksaan karena konsumsi makanan terakhir tikus. Puasa 10-12 jam berfungsi untuk mengurangi variabilitas substansi dalam darah yang akan diperiksa.<sup>30</sup>

Perlakuan ekstrak buah naga merah selama 52 hari dan 104 hari dilakukan untuk membandingkan pengaruh ekstrak buah naga merah dalam jangka waktu subkronis dan kronis selama satu siklus spermatogenesis dan dua siklus spermatogenesis. Uji pengaruh suatu ekstrak dapat dibagi menjadi 4 jangka waktu yaitu akut, subakut, subkronis, dan kronis. Akut dilakukan selama 14 hari, subakut hingga 28 hari.<sup>31</sup> Subkronis mulai sampai dengan 90 hari, dan kronis diatas 90 hari.<sup>32</sup>

## Pembahasan Kadar Kolesterol

Nilai signifikansi uji *One Way ANOVA* sebesar .000 ( $P\text{-value} < 0,05$ ) pada kelompok kolesterol perlakuan selama 52 hari. Hasil ini melaporkan bahwa terdapat perbedaan rata-rata yang bermakna antara kelompok perlakuan. Lalu, untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan bermakna dilakukan uji *post hoc Tukey's HSD*.

**Tabel 3.** Perbandingan Kolesterol Perlakuan Selama 52 Hari

Perlakuan	Kolesterol	Sig.
Kontrol Negatif	64,83±10,19	.000
Kontrol Positif	101,17±6,34	
Kontrol Positif	101,17±6,34	.000
Simvastatin	73,17±9,81	
Kontrol Positif	101,17±6,34	.000
Buah Naga Merah	54,17±2,32	
Simvastatin	73,17±9,81	.002
Buah Naga Merah	54,17±2,32	

Setelah kontrol negatif dibandingkan dengan kontrol positif didapatkan signifikansi sebesar .000 ( $P\text{-value} < 0,05$ ) maka terdapat perbedaan rata-rata yang bermakna sebesar 36,33. Berdasarkan signifikansi yang didapatkan dari olah data maka dapat disimpulkan bahwa pemberian telur puyuh dengan dosis 10mg/hari selama 52 hari lebih berpengaruh terhadap peningkatan kadar kolesterol tikus. Peningkatan yang terjadi dikarenakan tingginya asam lemak jenuh yang terkandung dalam kuning telur puyuh. Asam lemak ini akan mengalami proses metabolisme oksidasi beta dan menghasilkan asetil KoA yang merupakan prekursor dari kolesterol.<sup>33</sup>

Kedua kelompok yang dilakukan Intervensi dibandingkan dengan kontrol positif memperlihatkan nilai signifikansi .000 ( $P\text{-value} < 0,05$ ), maka kedua perlakuan dapat menurunkan kadar kolesterol pada tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak.

Simvastatin bekerja dengan menghambat kerja enzim HMG-KoA

Reduktase.<sup>2</sup> sehingga HMG-KoA tidak dapat direduksi menjadi mevalonat sehingga sintesis kolesterol tidak dapat berjalan.<sup>34</sup> Maka terjadi penurunan kadar kolesterol dengan perbedaan rata-rata sebesar 28,00 pada kelompok eksperimen simvastatin.

Buah naga merah memiliki berbagai kandungan yang dapat menurunkan kadar kolesterol seperti alkaloid, saponin, antioksidan (fenol, flavonoid, asam askorbat, betasianin), triterpenoid, niasin, serat, dan asam lemak tidak jenuh, oleh karena itu buah naga merah dapat menurunkan kadar kolesterol dengan perbedaan rata-rata 47,00.<sup>19</sup>

Saponin dan Triterpenoid bekerja dengan menghambat HMG KoA reduktase.<sup>19,35</sup> Senyawa fenol, betasianin, dan asam askorbat menetralkan radikal bebas dan radikal perioksida sehingga stres oksidatif menurun.<sup>19</sup> Flavonoid secara langsung mendonorkan ion hidrogen untuk stabilisasi radikal bebas dan secara tidak langsung merangsang ekspresi gen antioksidan. Selain itu flavonoid meningkatkan ekskresi getah empedu sehingga mengurangi kadar kolesterol dalam tubuh.<sup>19,36</sup>

Jika pengaruh ekstrak buah naga merah dibandingkan dengan penggunaan obat pilihan golongan statin dalam menurunkan kadar kolesterol total, didapatkan signifikansi sebesar .002 ( $P\text{-value} < 0,05$ ), maka pemberian buah naga merah lebih bermakna dalam menurunkan kadar kolesterol dibandingkan penggunaan simvastatin hal ini bertentangan dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Sharan 2017 yang menyatakan bahwa potensi statin dosis 10mg/hari selama 28 hari lebih kuat dibandingkan ekstrak buah naga merah dengan dosis 120mg/hari dalam menurunkan kadar kolesterol. Hal ini dapat terjadi karena dalam penelitian ini dilakukan pemberian ekstrak lebih lama yaitu selama 52 hari dan penelitian ini melakukan induksi pakan tinggi lemak dan intervensi ekstrak buah naga merah secara bersamaan, sehingga hanya dapat menguji

efektivitas buah naga merah sebagai strategi preventif dalam menghindari kenaikan kadar kolesterol darah. Buah naga merah memiliki kandungan yang bekerja seperti simvastatin yaitu Saponin dan Triterpenoid yang dapat mendegradasi dan menghambat kerja enzim HMG KoA Reduktase sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol darah tikus putih.<sup>19,24</sup>

**Tabel 4.** Perbandingan Kolesterol Perlakuan Buah Naga Merah 52 hari dengan 104 hari

Perlakuan	Kolesterol	Sig.
52 Hari	54,17±2,32	.015
104 Hari	71,17±22,59	

Kadar kolesterol pada kelompok perlakuan pemberian ekstrak buah naga merah selama 52 hari dan 104 dengan menggunakan uji *Mann-Whitney U* menunjukkan angka signifikansi .015 ( $P$ -value < 0,05). Hal ini menunjukkan adanya penurunan efektivitas ekstrak buah naga merah dalam mengontrol kadar kolesterol setelah pemberian selama 104 hari. Dalam penelitian ini, tidak ada kematian pada kelompok tikus yang diberikan ekstrak secara kronis. Penelitian sebelumnya yang meneliti tentang efek toksik ekstrak buah naga merah pada pemberian akut (14 hari) dan subkronis (28 hari) menyatakan bahwa pemberian ekstrak buah naga merah dengan interval dosis 250mg/hari, 500 mg/hari, dan 1000 mg/hari relatif aman diberikan secara per oral. Selama pemberian dosis tidak melewati dosis letal yaitu melebihi 1000 mg/hari.<sup>28</sup> Maka, pemberian buah naga merah masih efektif dalam mengontrol kadar kolesterol dan tidak bersifat toksik.

### Pembahasan Sel-sel Spermatogenesis

Pada penelitian ini terlihat peningkatan jumlah sel-sel spermatosit dan penurunan jumlah sel spermatid pada kontrol positif dibandingkan kontrol negatif seperti gambar 20. Perbandingan kelompok kontrol positif dengan kelompok

eksperimen simvastatin dan pemberian ekstrak buah naga merah selama satu siklus spermatogenesis, memperlihatkan perbaikan diferensiasi sel spermatosit menjadi spermatid berdasarkan peningkatan jumlah sel-sel spermatid. Kemampuan ekstrak buah naga merah dibandingkan pemberian simvastatin terlihat lebih baik ditandai dengan peningkatan jumlah sel spermatosit dan spermatid yang terlihat pada gambar. Pada pemberian kronis selama dua kali siklus spermatogenesis terlihat jumlah sel-sel tidak mengalami penurunan jika dibandingkan dengan pemberian ekstrak buah naga merah selama satu siklus spermatogenesis. Untuk mengetahui kebenarannya secara kuantitatif dilakukan penghitungan jumlah sel-sel spermatogenesis yang akan diuji menggunakan *ANOVA One Way*.

Analisa statistik jumlah sel-sel spermatogenesis mendapatkan hasil uji *One Way ANOVA* untuk sel spermatogonium sebesar .597 dan sertoli .259 ( $P$ -value > 0,05), maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan rata-rata yang bermakna pada jenis sel tersebut.

Pakan tinggi lemak dan pemberian intervensi tidak mempengaruhi jumlah spermatogonium seperti yang ditampilkan dari hasil uji statistik. Sel spermatogonium membelah secara mitosis untuk memperbarui jumlah spermatogonium stem sel, spermagonium proliferasi, dan memproduksi spermatogonium diferensiasi.<sup>37</sup> Pembelahan Mitosis hanya menghasilkan dua anak sel yang memiliki gen identik dengan sel sebelumnya.<sup>38</sup> Sehingga jumlah spermatogonium cenderung tidak berubah.

Sel sertoli tidak mendapatkan pengaruh atas perlakuan. Hal ini karena nutrisi tidak berpengaruh terhadap jumlah sertoli pada tubulus seminiferus dibuktikan dengan penelitian yang menginduksi keadaan defisiensi nutrisi, hasilnya sel sertoli tidak mengalami abnormalitas maupun terpengaruh karena kurangnya vitamin. Hal ini membuktikan bahwa

resistensi sel sertoli terhadap keadaan nutrisi lebih baik dibandingkan sel germinal.<sup>39</sup> Penelitian lainnya menyatakan bahwa keadaan nutrisi mempengaruhi kemampuan fungsional sel sertoli, namun tidak ada perubahan terhadap jumlah sertoli antara diet standar, diet tinggi nutrisi, dan diet rendah nutrisi.<sup>4</sup>

Sel spermatosit dan sel spermatid dalam uji *ANOVA One Way* menghasilkan signifikansi sebesar .000 ( $P$ -Value < 0,05). Berdasarkan hal tersebut, dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan rata-rata antara kelompok perlakuan. Untuk melihat kemaknaan dilakukan Uji *post hoc Tukey's HSD*.

**Tabel 5.** Perbandingan Rata-rata Sel Spermatosit Perlakuan Selama 52 Hari

Perlakuan	Rata-rata	Sig.
Kontrol Negatif	69,87±6,57	.000
Kontrol Positif	157,47±17,01	
Kontrol Positif	157,47±17,01	.000
Simvastatin	66,73±7,15	
Kontrol Positif	157,47±17,01	.000
Buah Naga Merah	112,63±9,45	
Simvastatin	66,73±7,15	.000
Buah Naga Merah	112,63±9,45	

**Tabel 6.** Perbandingan Rata-rata Sel Spermatid Perlakuan Selama 52 Hari

Perlakuan	Rata-rata	Sig.
Kontrol Negatif	158,60±17,18	.000
Kontrol Positif	48,03±8,67	
Kontrol Positif	48,03±8,67	.000
Simvastatin	165,83±25,04	
Kontrol Positif	48,03±8,67	.000
Buah Naga Merah	205,37±33,56	
Simvastatin	165,83±25,04	.035
Buah Naga Merah	205,37±33,56	

Rata-rata pada kedua jenis sel antara kontrol negatif dengan kontrol positif memperlihatkan signifikansi .000 ( $P$ -value < 0,05) yang berarti perbedaan rata-rata bermakna secara statistik. Secara kuantitatif hasil memperlihatkan peningkatan jumlah sel spermatosit diikuti dengan menurunnya jumlah spermatid pada kelompok kontrol positif.

Induksi pakan tinggi lemak yang dilakukan memberikan perubahan

degeneratif yang signifikan pada testis yang berasosiasi dengan *spermatogenesis arrest* pada tahapan spermatosit, maka terjadi peningkatan jumlah spermatosit namun diikuti penurunan jumlah spermatid.<sup>40</sup> Hal ini terjadi karena kegagalan mekanisme sinaps kromosom yang homolog pada saat profase I terutama karena dimediasi protein p63.<sup>41,41</sup> Stres oksidatif yang diinduksi oleh pakan tinggi lemak.<sup>4</sup> akan merangsang DNA *damage response* dan menghasilkan protein p53 dan p63 yang akan berikatan dengan DNA *binding sites* yang menginduksi *arrest* pada siklus sel.<sup>8,42</sup>

Jumlah spermatid yang menurun berhubungan dengan tingginya kadar adipokin pro-inflamasi yang diinduksi pakan tinggi lemak. Adipokin ini akan mengeluarkan leptin, resistin, TNF, IL-6, dan sebagainya. Adipokin tersebut merangsang *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS).<sup>5</sup> yang akan menekan *ATM Kinase* sehingga merangsang mekanisme apoptosis sel.<sup>8</sup>

Signifikansi antar kelompok pada kedua jenis sel sebesar .000 ( $P$ -value < 0,05) dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan rata-rata yang bermakna diantara kelompok perlakuan simvastatin dan buah naga merah dengan kontrol positif.

Berdasarkan hasil perhitungan rata-rata dapat dilihat pemberian intervensi simvastatin dapat mengembalikan jumlah spermatosit mendekati angka kontrol negatif dan terjadi memiliki diferensiasi yang lebih baik dibuktikan dengan peningkatan jumlah sel spermatid dibandingkan dengan kontrol positif. Simvastatin yang dalam penelitian ini telah berhasil menurunkan kadar kolesterol sebesar 28,00 dengan cara menghambat pembentukan kolesterol.<sup>34</sup> sehingga tidak terjadi peningkatan stres oksidatif yang menyebabkan apoptosis.

Pemberian buah naga merah juga ternyata memperlihatkan diferensiasi sel yang lebih baik dilihat dari rata-rata spermatid yang meningkat jauh diatas kelompok kontrol, bahkan meningkatkan

jumlah sel spermatosit secara signifikan. Buah naga yang kaya akan antioksidan dapat menekan stres oksidatif yang berlebihan, akibat kelainan metabolik yang diinduksi diet tinggi lemak.<sup>25</sup>

Dalam penelitian ini ekstrak buah naga merah dengan dosis 60mg/hari lebih efektif dalam menurunkan kadar kolesterol dibanding simvastatin bahkan memiliki potensi yang lebih kuat. Lalu, peneliti ingin membandingkan potensi pengaruhnya pada sel-sel spermatogenesis. Menurut analisis statistik dengan membandingkan rata-rata kelompok perlakuan menggunakan simvastatin dengan buah naga merah selama satu siklus spermatogenesis, didapatkan sel spermatosit dan sel spermatid memiliki perbedaan rata-rata yang bermakna dengan signifikansi dibawah 0,05 (P-value < 0,05). Kesimpulannya, kemampuan ekstrak buah naga merah lebih baik daripada penggunaan simvastatin dalam memperbaiki diferensiasi sel dan meningkatkan jumlah sel spermatosit dan spermatid yang terganggu karena pemberian pakan tinggi lemak.

**Tabel 7.** Perbandingan rata-rata Sel Perlakuan Buah Naga Merah 52 hari dengan 104 hari

Perlakuan	Rata-rata Sel	Sig.
<b>Spermatosit</b>		
52 Hari	112,63±9,45	.013
104 Hari	129,07±9,34	
<b>Spermatid</b>		
52 Hari	205,37±33,56	.465
104 Hari	217,77±22,40	

Hasil Uji statistik *T-test Independent* pada kadar kolesterol pemberian ekstrak buah naga merah selama 104 hari didapatkan penurunan efektivitas dibandingkan dengan pemberian selama 52 hari. Pemberian ekstrak buah naga secara kronis memperbaiki diferensiasi dan meningkatkan jumlah sel spermatosit dan spermatid dengan signifikansi sel spermatosit dibawah .013 (P-Value < 0,05) yang menandakan perbedaan bermakna

dibandingkan pemberian subkronis dan spermatid sebesar .469 (P-value > 0,05) yang menandakan tidak ada perbedaan rata-rata yang bermakna namun memperlihatkan peningkatan sebesar 12,40 secara laboratoris.

Berdasarkan hal tersebut pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah terhadap jumlah sel-sel spermatogenesis secara kronis atau dalam dua kali siklus spermatogenesis sama dengan pemberian selama satu siklus spermatogenesis dan tidak menyebabkan kematian pada tikus percobaan, hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa pemberian ekstrak buah naga merah secara akut dan subkronis relatif aman selama tidak melewati dosis letal 1000 mg/hari.<sup>28</sup>

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil, analisa, dan pembahasan penelitian pemberian ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap gambaran spermatogenesis testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *wistar* yang diinduksi pakan tinggi lemak didapatkan kesimpulan sebagai berikut :

- Induksi pakan tinggi lemak menggunakan telur puyuh dengan dosis 10ml/kgBB dapat meningkatkan kadar kolesterol secara signifikan sebesar .000 (P-Value < 0,05) dengan perbedaan rata-rata 36,33 mg/dl dibandingkan dengan kontrol negatif.
- Induksi pakan tinggi lemak berpengaruh terhadap proses spermatogenesis pada fase spermatosit dan spermatid dengan signifikansi sebesar .000 (P-Value < 0,05). Jumlah spermatosit meningkat dengan perbedaan rata-rata sebesar 87,60 diikuti dengan penurunan jumlah spermatid sebesar 110,57 dibandingkan dengan kontrol negatif.
- Pemberian ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) memperbaiki proses

- spermatogenesis secara signifikan .000 (P-Value < 0,05) dibandingkan dengan kontrol positif. Ekstrak buah naga menurunkan rata-rata spermatisit sebesar 44,83 dan meningkatkan rata-rata spermatid sebesar 157,33.
- d. Buah naga merah dengan dosis 60mg/hari dibandingkan dengan pemberian simvastatin dengan dosis 0,75mg/hari memperlihatkan pengaruh yang signifikan secara statistik dengan signifikansi dibawah 0,05 (P-value < 0,05) dalam memperbaiki sel spermatisit dan sel spermatid dengan perbedaan rata-rata secara berturut-turut sebesar 45,90 dan 39,53. Maka, buah naga merah memiliki efektivitas lebih baik dibandingkan dengan simvastatin dalam meningkatkan jumlah sel spermatogenesis.
  - e. Pemberian ekstrak buah naga merah selama dua kali siklus spermatogenesis memperlihatkan efek yang setara dengan pemberian selama satu siklus spermatogenesis dan tidak menyebabkan kematian pada tikus percobaan. Terjadi peningkatan jumlah sel-sel spermatogenesis secara bermakna dengan signifikansi .013 (P-Value < 0,05) pada sel spermatisit dan meningkatkan rata-rata spermatid sebesar 12,40 secara laboratoris namun peningkatan rata-rata sel spermatid tidak bermakna secara statistik dibandingkan perlakuan selama satu siklus spermatogenesis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Opie, L. H. Lifestyle and diet. *Cardiovasc. J. Afr.* **25**, 298–301 (2014).
2. Moda Arsana Rulli Rosandi Asman Manaf AAG Budhiarta Hikmat Permana, P. & Sucipta Dharma Lindarto Soebagijo Adi Bowo Pramono Dante Saksono Harbuwono Alwi Shahab Sugiarto Jazil Karimi Luthfan Budi Purnomo Agus Yuwono Tony Suhartono, K. W. *Panduan Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia-2015 Penulis Penerbit PB. PERKENI.*
3. Harika, R. K., Eilander, A., Alsema, M., Osendarp, S. J. M. & Zock, P. L. Intake of fatty acids in general populations worldwide does not meet dietary recommendations to prevent coronary heart disease: A systematic review of data from 40 countries. *Ann. Nutr. Metab.* **63**, 229–238 (2013).
4. Balitbangkes. Riset Kesehatan Dasar 2013. 2013
5. Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J. & Walsh, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.* **11**, 85–97 (2011).
6. Agarwal, A., Virk, G., Ong, C. & du Plessis, S. S. Effect of Oxidative Stress on Male Reproduction. *World J. Mens. Health* **32**, 1 (2014).
7. Aitken, R. J. & Roman, S. D. Antioxidant systems and oxidative stress in the testes. *Oxidative medicine and cellular longevity* **1**, 15–24 (2008).
8. Bagheri, M., Nair, R. R., Singh, K. K. & Saini, D. K. ATM-ROS-iNOS axis regulates nitric oxide mediated cellular senescence. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* **1864**, 177–190 (2017).
9. Jain GC. Hyper-Lipidemia and Male Fertility: A Critical Review of Literature. (2015). doi:10.4172/2167-0250.1000141
10. Anas, E. & Asterina, A. EFEK

- PEMBERIAN JUST TOMAT (LYCOPERSICUM PYRIPORME) TERHADAP SPERMATOGENESIS PADA TIKUS PUTIH (RATTUS NORVERGICUS) JANTAN DEWASA HYPERKHOLESTOLEMIA. *Maj. Kedokt. Andalas* **35**, 27 (2011).
11. Musfiroh, M. & Gustari, S. PENGARUH PEMBERIAN MINYAK JINTAN HITAM (*Nigella sativa* L.) TERHADAP PENINGKATAN SPERMATOGENESIS TIKUS WISTAR YANG TERPAPAR ASAP ROKOK. *J. Kedokt. Hewan - Indones. J. Vet. Sci.* **9**, (2015).
  12. Erwinanto, A. S. & Kasiman, J. Nugroho Eko Putranto, Pradana Tedjasukmana, R. S. S. R. S. PEDOMAN TATALAKSANA DISLIPIDEMIA. (2013).
  13. Banach, M. *et al.* Statin intolerance - An attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch. Med. Sci.* **11**, 1–23 (2015).
  14. Indriasari, I. (Universitas U. ABSTRAK EKSTRAK ETANOL BUAH NAGA MERAH (*Hylocereus polyrhizus*) MEMPERBAIKI PROFIL LIPID TIKUS (*Rattus Norvegicus*) WISTAR JANTAN DISLIPIDEMIA SAMA EFEKTIF DENGAN STATIN. Tesis. (Universitas Udayana, 2012).
  15. Handayani, S. (Universitas N. Y. KANDUNGAN KIMIA BEBERAPA TANAMAN DAN KULIT BUAH BERWARNA SERTA MANFAATNYA BAGI KESEHATAN. *Dr. Sri Handayani - PDF Download Gratis*. (Universitas Negeri Yogyakarta, 2014).
  16. Kristianto. Buku Berkebun Buah Naga - Penebar Swadaya. 2014
  17. Widianingsih, M. AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK METANOL BUAH NAGA MERAH (*Hylocereus polyrhizus* (F.A.C Weber) Britton & Rose) HASIL MASERASI DAN DIPEKATKAN DENGAN KERING ANGIN | Widianingsih | *Jurnal Wiyata: Penelitian Sains dan Kesehatan. J. Wiyata* **3**, 146–150 (2016).
  18. Mahattanatawee, K. *et al.* Total antioxidant activity and fiber content of select Florida-grown tropical fruits. *J. Agric. Food Chem.* **54**, 7355–7363 (2006).
  19. Prakoso, L. O., Yusmaini, H., Thadeus, M. S. & Wiyono, S. Perbedaan efek ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dan ekstrak buah naga putih (*Hylocereus undatus*) terhadap kadar kolesterol total tikus putih (*Rattus norvegicus*). (Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Veteran Jakarta, 2017). doi:10.25182/jgp.2017.12.3.195-202
  20. Sharan. Ekstrak Etanol Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*) Memperbaiki Profil Lipid Tikus (*Rattys Novergicus*) Wistar Jantan Dislipidemia sama Efektif dengan Statin. *Intisari Sains Medis* **8**, 102–109 (2017).
  21. Aziz, F. A. & Noor, M. M. Ethanol extract of dragon fruit and its effects on sperm quality and histology of the testes in mice. **21**, 126–130 (2010).
  22. Creswell, J. . *Research Design : Qualitative, Quantitative, and Mixed Methods Approaches*. (USA : Sage Publications, Inc., 2013).
  23. Sastroasmoro, S dan Ismael, S. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis , Edisi 4. *Sagung Seto, Jakarta* (2011). Available at: [https://www.researchgate.net/publication/325265072\\_Dasar-dasar\\_Metodologi\\_Penelitian\\_Klinis](https://www.researchgate.net/publication/325265072_Dasar-dasar_Metodologi_Penelitian_Klinis) . (Accessed: 11th December 2019)
  24. Hastono, S. P. (Universitas I. *Analisis Data*. (Universitas Indonesia, 2006).
  25. Kim, H.-Y. Statistical notes for clinical researchers: post-hoc

- multiple comparisons . *Restor. Dent. Endod.* **40**, 172 (2015).
26. Singh, N. U., Roy, A. & Tripathi, A. K. Non Parametric Tests: Hands on SPSS. (2013).
  27. Dahlan, M. S. *Statistik Untuk Kedokteran Dan Kesehatan : Deskriptif, Bivariat, dan Multivariat Dilengkapi Aplikasi Menggunakan SPSS. 2017* (Epidemiologi Indonesia).
  28. Hor, S. Y. *et al.* Safety assessment of methanol extract of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*): Acute and subchronic toxicity studies. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **63**, 106–114 (2012).
  29. Bogor), A. (nstitut P. PENGARUH PEMBERIAN KITOSAN TERHADAP KADAR KOLESTEROL TOTAL TIKUS (Sprague-dawley) YANG DIBERI PAKAN TINGGI ASAM LEMAK TRANS AGUSTINA DEPARTEMEN GIZI MASYARAKAT FAKULTAS EKOLOGI MANUSIA INSTITUT PERTANIAN BOGOR BOGOR 2014. (Institut Pertanian Bogor, 2014).
  30. Istianah, E. T. (Universitas M. S. PERBEDAAN KADAR ASAM URAT PADA PASIEN TIDAK PUASA DENGAN PASIEN PUASA 8, 10 DAN 12 JAM. (Universitas Muhammadiyah, Semarang, 2016).
  31. Celik, I., Tuluca, Y. & Isik, I. Evaluation of toxicity of abscisic acid and gibberellic acid in rats: 50 days drinking water study. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **22**, 219–226 (2007).
  32. Parasuraman, S. Toxicological screening. *J. Pharmacol. Pharmacother.* **2**, 74 (2011).
  33. Kusuma, A. M., Asarina, Y., Rahmawati, Y. I. & Susanti, S. Efek Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) dan Ubi Ungu (*Ipomoea batatas* L) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol dan Trigliserida Darah pada Tikus Jantan. *J. Kefarmasian Indones.* **6**, (2017).
  34. Murray, R. K. *et al.* *Haper's Illustrated Biochemistry 28th ed.* (2009).
  35. Shi, Y. *et al.* The Regulation of Alfalfa Saponin Extract on Key Genes Involved in Hepatic Cholesterol Metabolism in Hyperlipidemic Rats. *PLoS One* **9**, e88282 (2014).
  36. Elon, Y., J. P. Manfaat Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia*) Dan Olahraga Untuk Menurunkan Kolesterol Total Klien Dewasa. *J. Sk. Keperawatan* **1**, 148–155 (2015).
  37. Haschek, W. M., Rousseaux, C. G. & Wallig, M. A. Male Reproductive System. in *Fundamentals of Toxicologic Pathology* 553–597 (Elsevier, 2010). doi:10.1016/B978-0-12-370469-6.00018-0
  38. Reece, J.B., Urry, L.A., Cain, M.L., Wesserman, S.A., Minorsky, P.V., JACKSON, R. B. *Campbell Biology, 9 th Ed.* (Pearson Education, Inc, 2011).
  39. Cheah, Y. & Yang, W. Functions of essential nutrition for high quality spermatogenesis. *Adv. Biosci. Biotechnol.* **02**, 182–197 (2011).
  40. Ashrafi, H. *et al.* The effect of quince leaf (*Cydonia oblonga miller*) decoction on testes in hypercholesterolemic rabbits: a pilot study. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* **10**, 277–282 (2013).
  41. Jan, S. Z. *et al.* *Distinct prophase arrest mechanisms in human male meiosis.* (The Company of Biologists Ltd, 2018). doi:10.1242/dev.160614
  42. Dötsch, V., Bernassola, F., Coutandin, D., Candi, E. & Melino, G. p63 and p73, the ancestors of p53. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2**, 1–14 (2010).