

PENGARUH EKSTRAK KULIT BUAH NAGA PUTIH (*Hylocereus undatus*) TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS TESTIS MENCIT GALUR Balb/C YANG DIBERI PAPARAN OBAT NYAMUK BAKAR

Husnia Nabilah¹, Bambang Witjahjo²

¹ Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Anestesiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang : Obat nyamuk bakar yang menjadi pilihan utama untuk mencegah gigitan nyamuk di Indonesia, dapat mengakibatkan kerusakan berbagai organ termasuk testis. Kulit buah naga putih yang kaya antioksidan lebih daripada buahnya diharapkan dapat mencegah kerusakan akibat asap obat nyamuk terhadap testis.

Tujuan : Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit buah naga putih terhadap gambaran mikroskopis testis mencit Balb/c yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar.

Metode : *True experimental post test only control group design*. Sampel adalah 25 ekor mencit Balb/c dibagi secara acak menjadi 5 kelompok: kelompok yang tidak diberi perlakuan apapun (K1); kelompok yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar 8 jam/hari (K2); kelompok yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar 8 jam/hari dan diberi ekstrak kulit buah naga putih dosis 7,5 mg/ml (P1), 15 mg/ml (P2), dan 30 mg/ml (P3). Penelitian dilakukan selama 21 hari. Kemudian dilakukan perhitungan jumlah sel spermatogonia, spermatosit primer, dan spermatid.

Hasil : Dari penelitian didapatkan perbedaan yang bermakna jumlah spermatogonia pada kelompok perlakuan (P2 dan P3) dibandingkan kelompok K2. Didapatkan perbedaan yang bermakna jumlah spermatosit primer pada kelompok perlakuan (P1,P2,P3) dibandingkan kelompok K2. Jumlah spermatid juga didapatkan perbedaan yang bermakna pada kelompok perlakuan (P1,P2,P3) dibandingkan kelompok K2.

Simpulan : Pemberian ekstrak kulit buah naga putih dengan dosis 7,5 mg/ml; 15 mg/ml; dan 30 mg/ml meningkatkan jumlah sel spermatogonia, spermatosit primer, dan spermatid pada testis mencit Balb/c yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar. Dosis paling efektif adalah 30 mg/ml.

Kata kunci: Ekstrak kulit buah naga putih, obat nyamuk bakar, mikroskopis testis

ABSTRACT

THE EFFECT OF WHITE PITAYA PEELS (*Hylocereus undatus*) EXTRACT ON TESTES MICROSCOPIC APPEARANCE OF THE Balb/c MICE EXPOSED BY MOSQUITO COIL

Background : The mosquito coil is the main choice for preventing mosquito bites in Indonesia, it can damage various organs including the testes. White pitaya peels rich of antioxidant more than its fruit is expected to act as testes damage prevention.

Aim : To determine the influence of white pitaya peels (*Hylocereus undatus*) on microscopic testes of the Balb/c mice exposed by mosquito coil smoke.

Methods : True experimental post-test only control group design. The sample were 25 Balb/c mice, randomized into 5 groups : a group without any treatment (K1); a group was given mosquito coil smoke exposure 8 hrs/day (K2); groups were given mosquito coil smoke exposure 8 hrs/day and white pitaya peels extract with respectively doses 7,5 mg/ml (P1), 15 mg/ml (P2), and 30 mg/ml (P3). The research was done for 21 days. Then calculate the number of cell spermatogonia, primary spermatocytes, and spermatids.

Results : Obtained from the study, there was significant difference of the number of spermatogonia between treatment group (P2 and P3) and K2 group. Obtained a significant difference of the number of primary spermatocytes in treatment group (P1,P2,P3) compared to K2 group. The number of spermatids also got a meaningful on the treatment (P1, P2, P3) than K2 group.

Conclusion : The white pitaya peel extract at dose 7.5 mg / ml; 15 mg / ml; and 30 mg / ml increase the number of cell spermatogonia, primary spermatocytes, and spermatids in the testes of mice Balb / c by exposure to smoke mosquito coil. The most effective dose is 30 mg / ml.

Keywords : white pitaya peel extract, mosquito coils, microscopic testicular

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara yang beriklim tropis menjadi habitat yang sesuai bagi nyamuk untuk berkembang biak. Banyak cara yang dilakukan masyarakat untuk mencegah gigitan nyamuk. Sebagian besar rumah tangga menggunakan obat nyamuk bakar (48,4%), diikuti oleh penggunaan kelambu (25,9%), repelen (16,9%), insektisida (12,2%), dan kasa nyamuk (8,0%).¹

Obat nyamuk bakar yang merupakan pilihan utama masyarakat kelas menengah ke bawah karena harganya yang lebih murah namun, penggunaannya dapat menyebabkan gangguan pada berbagai organ tubuh. Zat aktif utama dalam sebagian besar obat nyamuk bakar adalah *pyrethrins* (0,3-0,4 % dari berat total obat nyamuk).²

Paparan asap obat nyamuk bakar merupakan salah satu faktor peningkatan kadar radikal bebas dalam tubuh. Radikal bebas tersebut dapat memicu kerusakan sel pada alat pernafasan, baik trakea dan pulmo ataupun organ-organ lainnya, seperti hepar dan testis.² Perubahan yang dapat terjadi pada testis yaitu, menurunnya berat testis dan berkurangnya diameter tubulus seminiferus sehingga mengakibatkan spermatogenesis terhambat dan terjadi penurunan kualitas dan kuantitas spermatozoa.³ Aktivitas radikal bebas dapat ditekan dengan senyawa antioksidan.⁴

Buah naga putih (*Hylocereus undatus*) umumnya hanya dimanfaatkan daging buahnya saja, sedangkan limbah kulitnya yang berjumlah 30% berat buah kurang dimanfaatkan.⁵

Padahal, kulit buah naga kaya akan polifenol yang merupakan antioksidan. Selain itu, aktivitas antioksidan pada kulit buah naga lebih besar dibandingkan aktivitas antioksidan pada daging buahnya. Dengan kelebihan seperti itu kulit buah naga berpotensi untuk dikembangkan menjadi sumber antioksidan alami.⁶

Kulit buah naga putih yang tinggi antioksidan diharapkan mampu mencegah terjadinya radikal bebas akibat penggunaan obat nyamuk bakar. Penelitian mengenai pengaruh antioksidan kulit buah naga terhadap gambaran mikroskopis testis mencit yang terpapar obat nyamuk bakar masih terbatas. Hal inilah yang mendorong peneliti untuk mengkaji lebih jauh mengenai pengaruh pemberian ekstrak kulit buah naga putih terhadap gambaran mikroskopis testis mencit yang terpapar obat nyamuk bakar.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan *Post-Test Only Control Group Design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Negeri Semarang (Unnes) untuk perlakuan pada hewan coba dan Laboratorium Sentral Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro untuk tempat pembuatan preparat histologi.

Sampel penelitian adalah mencit Balb/c jantan yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi penelitian ini, yaitu mencit Balb/c jantan, umur 2-3 bulan, berat 20-30 gram, sehat dan aktif, serta tidak terdapat kelainan anatomi. Sampel dieksklusi jika mati saat adaptasi dan perlakuan. Sampel yang digunakan pada penelitian 25 ekor mencit kemudian dibagi secara *simple random sampling* menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok K1 (tanpa perlakuan), K2 (diberi paparan obat nyamuk bakar), P1 (diberi ekstrak kulit buah naga putih 7,5 mg/ml dan paparan obat nyamuk bakar), P2 (diberi ekstrak kulit buah naga putih 15 mg/ml dan paparan obat nyamuk bakar), dan P3 (diberi ekstrak kulit buah naga putih 30 mg/ml dan paparan obat nyamuk bakar). Pemberian ekstrak kulit buah naga putih dilakukan secara oral dengan menggunakan sonde lambung satu kali sehari pada pukul 8.00, sedangkan pemaparan obat nyamuk bakar dilakukan 8 jam/hari pukul 9.00-17.00. Pemberian perlakuan tersebut dilakukan selama 21 hari.

Hari ke-22 mencit diterminasi untuk pengambilan organ testis dan dibuat preparat histologi dengan pengecatan *Hematoxyllin Eosin*. Masing-masing preparat diamati dan dibaca

pada tiga lapangan pandang secara acak dari kiri ke kanan dan tengah. Pengamatan dan pembacaan preparat dilakukan di bawah mikroskop dengan pembesaran 400x. Pengamatan pada tubulus seminiferus dengan menghitung jumlah sel spermatogenik (sel spermatogonia, spermatosit primer, dan spermatid). Kemudian dihitung rerata jumlah sel spermatogonia, rerata jumlah sel spermatosit primer, dan rerata jumlah sel spermatid dalam satu tubulus seminiferus untuk setiap kelompok perlakuan.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian ekstrak kulit buah naga putih. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah gambaran mikroskopis testis mencit yang berupa rerata jumlah sel spermatogonia, spermatosit primer, dan spermatid pada tubulus seminiferus. Data yang dikumpulkan adalah data primer. Data tersebut diuji normalitasnya dengan uji Saphiro-Wilk. Karena diperoleh distribusi normal, maka dilakukan uji beda menggunakan uji statistik parametrik *One Way ANOVA*, dilanjutkan dengan uji statistik *Post Hoc*.

HASIL

Rerata jumlah sel spermatogonia

Tabel 1. Rerata jumlah sel spermatogonia

Kelompok	Rerata $\pm$ SB	Uji Normalitas <i>Saphiro-Wilk</i>	Uji Homogenitas <i>Levene</i>	ANOVA
K1 (n=5)	58,3680 $\pm$ 5,16281	0,185	1,832	0,000
K2 (n=5)	36,5340 $\pm$ 2,96811	0,330		
P1 (n=5)	45,5340 $\pm$ 9,02539	0,474		
P2 (n=5)	49,3340 $\pm$ 3,78414	0,801		
P3 (n=5)	71,8000 $\pm$ 10,25631	0,918		

Berdasarkan tabel 1, rerata tertinggi jumlah sel spermatogonia terdapat pada kelompok P3 (71,8000), sedangkan rerata terendah terdapat pada kelompok K2 (36,5340). Didapatkan distribusi data yang normal ($p > 0,005$) dan varian data yang homogen $p = 1,832$ ($p > 0,005$). Uji *One-way Anova* menghasilkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,005$) sehingga disimpulkan terdapat perbedaan jumlah sel spermatogonia yang bermakna.

Tabel 2. Nilai p uji Post-Hoc tiap kelompok (rerata jumlah sel spermatogonia)

Kelompok	K1	K2	P1	P2
K2	0,000*	-		
P1	0,008*	0,052	-	
P2	0,051	0,008*	0,393	-
P3	0,006*	0,000*	0,000*	0,000*

*Signifikan $p < 0,05$

Selanjutnya dilakukan uji analisis *Post-Hoc* untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda. Didapatkan perbedaan rerata jumlah sel spermatogonia yang bermakna antara K2 terhadap K1, P2, dan P3. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara K1 terhadap P2, K2 terhadap P1, dan P1 terhadap P2.

Rerata jumlah sel spermatosit primer**Tabel 3.** Rerata jumlah sel spermatosit primer

Kelompok	Rerata $\pm$ SB	Uji Normalitas <i>Saphiro-Wilk</i>	Uji Homogenitas <i>Levene</i>	ANOVA
K1 (n=5)	61,9980 $\pm$ 7,71535	0,852	0,802	0,000
K2 (n=5)	27,6297 $\pm$ 6,15001	0,648		
P1 (n=5)	52,1000 $\pm$ 2,69980	0,201		
P2 (n=5)	54,5680 $\pm$ 2,69980	0,126		
P3 (n=5)	64,0020 $\pm$ 5,30181	0,991		

Berdasarkan tabel 3, rerata tertinggi jumlah sel spermatosit primer terdapat pada kelompok P3 (64,0020), sedangkan rerata terendah terdapat pada kelompok K2 (27,6297). Didapatkan distribusi data yang normal ($p > 0,005$) dan varian data yang homogen $p = 0,802$ ($p > 0,005$). Uji *One-way Anova* menghasilkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,005$) sehingga disimpulkan terdapat perbedaan jumlah sel spermatosit primer yang bermakna.

Tabel 4. Nilai p uji *Post-Hoc* tiap kelompok (rerata jumlah sel spermatosit primer)

Kelompok	K1	K2	P1	P2
K2	0,000*	-		
P1	0,015*	0,000*	-	
P2	0,059	0,000*	0,514	-
P3	0,596	0,000*	0,004*	0,020*

*Signifikan $p < 0,05$

Dari uji *Post-Hoc* didapatkan perbedaan rerata jumlah sel spermatosit primer yang bermakna antara K2 terhadap K1, P1, P2, dan P3. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara K1 terhadap P2, K1 terhadap P3, dan P1 terhadap P2.

Rerata jumlah sel spermatid

Tabel 5. Rerata jumlah sel spermatid

Kelompok	Rerata $\pm$ SB	Uji Normalitas <i>Saphiro-Wilk</i>	Uji Homogenitas <i>Levene</i>	ANOVA
K1 (n=5)	139,5880 $\pm$ 23,26049	0,626*	0,894	0,000
K2 (n=5)	61,5000 $\pm$ 18,88793	0,246*		
P1 (n=5)	112,5000 $\pm$ 8,61144	0,434*		
P2 (n=5)	125,3320 $\pm$ 14,23854	0,489*		
P3 (n=5)	181,3000 $\pm$ 18,82104	0,678*		

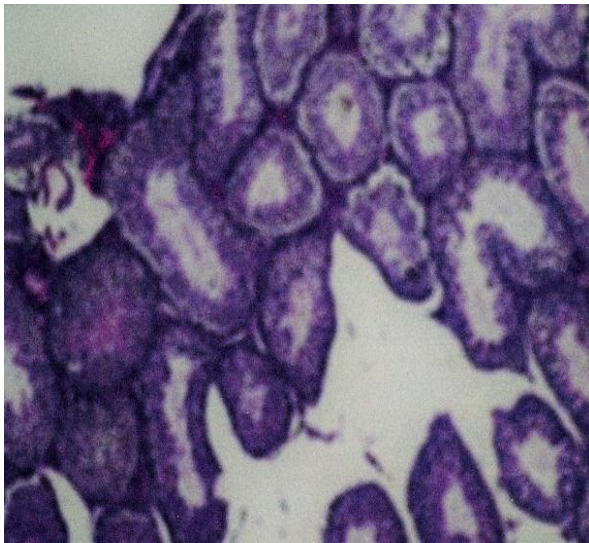
Berdasarkan tabel 5, rerata tertinggi jumlah sel spermatid terdapat pada kelompok P3 (181,3000), sedangkan rerata terendah terdapat pada kelompok K2 (61,5000). Didapatkan distribusi data yang normal ($p > 0,005$) dan varian data yang homogen $p = 0,894$ ($p > 0,005$). Uji *One-way ANOVA* menghasilkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,005$) sehingga disimpulkan terdapat perbedaan jumlah sel spermatid yang bermakna.

Tabel 6. Nilai p uji *Post-Hoc* tiap kelompok (rerata jumlah sel spermatid)

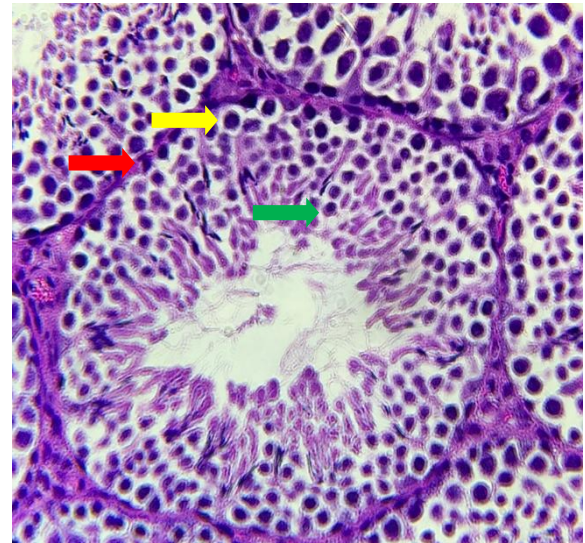
Kelompok	K1	K2	P1	P2
K2	0,000*	-		
P1	0,024*	0,000*	-	
P2	0,212	0,000*	0,260	-
P3	0,001*	0,000*	0,000*	0,000*

*Signifikan $p < 0,05$

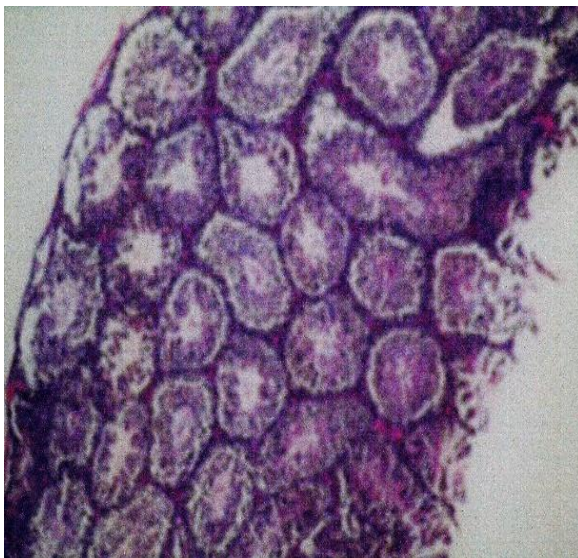
Selanjutnya dilakukan uji analisis *Post-Hoc* untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda. Terdapat perbedaan yang bermakna antara K2 dengan K1, P1, P2, dan P3. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara K1 terhadap P2, dan P1 terhadap P2.



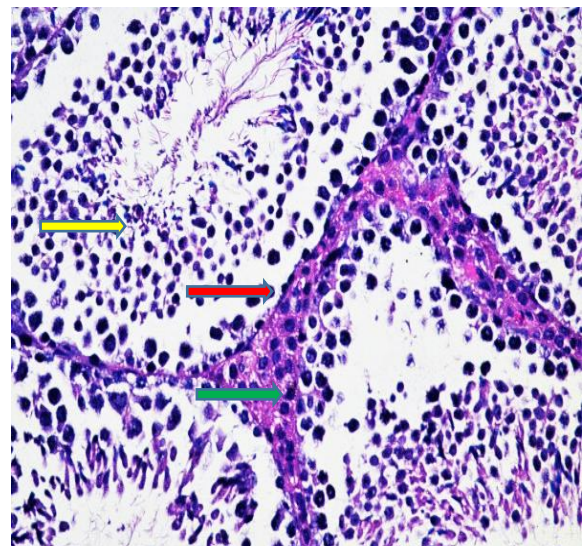
Gambar 1. Tubulus seminiferus kelompok K1 (tanpa perlakuan). Perbesaran 100x



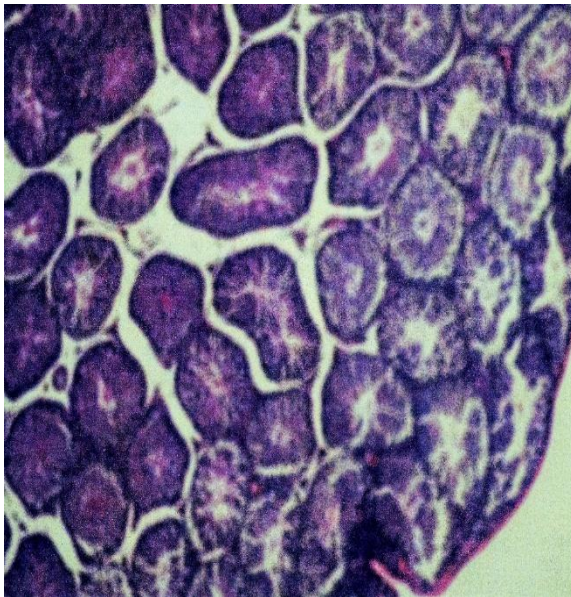
Gambar 2. Tubulus seminiferus kelompok K1. Perbesaran 400x (panah merah: spermatogonia, panah kuning: spermatosit primer, panah hijau:



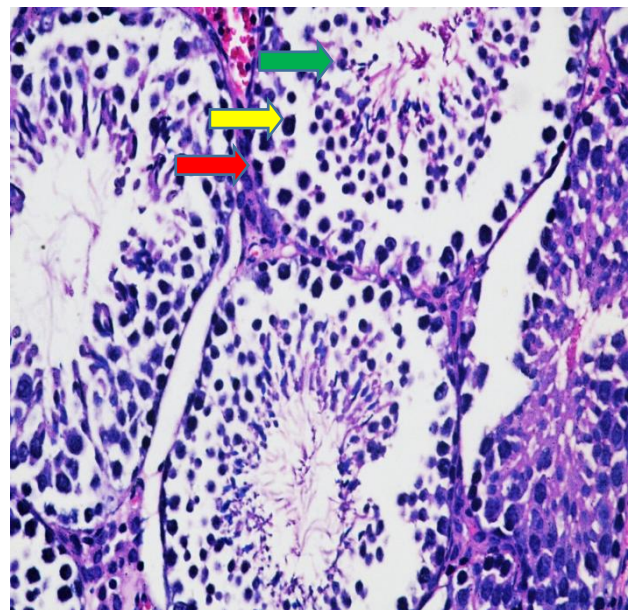
Gambar 3. Tubulus seminiferus kelompok K2 Perbesaran 100x



Gambar 4. Tubulus seminiferus kelompok K2. Perbesaran 400x (panah merah: spermatogonia, panah kuning: spermatosit primer, panah hijau: spermatid)



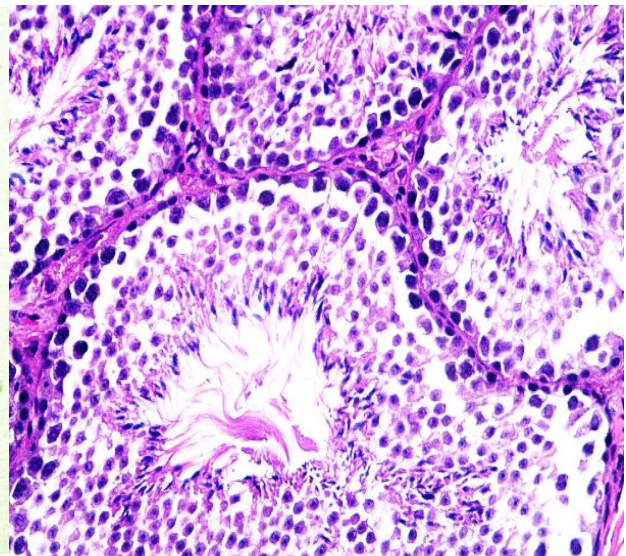
Gambar 5. Tubulus seminiferus kelompok P1. Perbesaran 100x



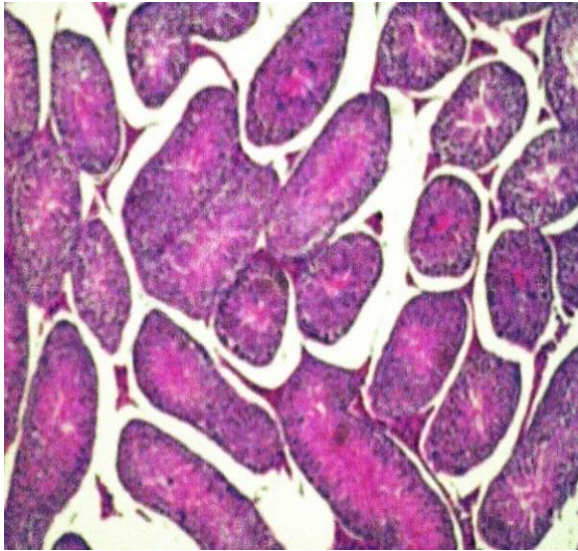
Gambar 6. Tubulus seminiferus kelompok P1. Perbesaran 400x (panah merah: spermatogonia, panah kuning: spermatosit primer, panah hijau: spermatid)



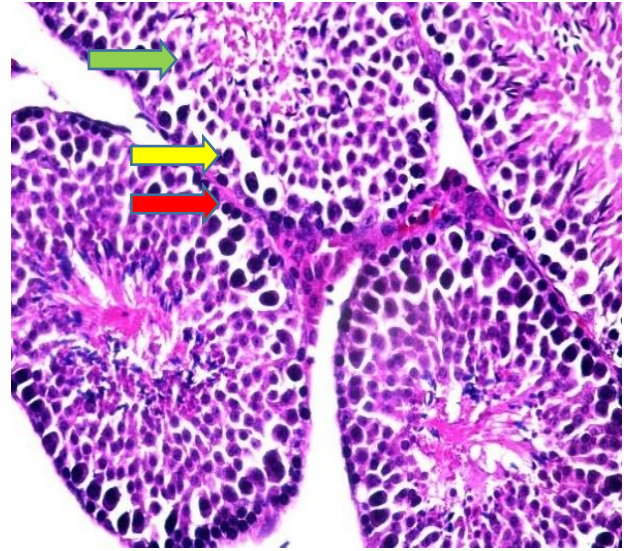
Gambar 7. Tubulus seminiferus kelompok P2. Perbesaran 100x



Gambar 8. Tubulus seminiferus kelompok P2 Perbesaran 400x (panah merah; spermatogonia, panah kuning: spermatosit primer, panah kuning: spermatid)



Gambar 9. Tubulus seminiferus kelompok P3. Perbesaran 100x



Gambar 10. Tubulus seminiferus kelompok P3. Perbesaran 400x (panah merah: spermatogonia, panah kuning: spermatosit primer, panah hijau: spermatid)

PEMBAHASAN

Penelitian ini membuktikan pengaruh ekstrak kulit buah naga putih terhadap gambaran mikroskopis testis mencit yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar. Dari hasil penelitian didapatkan perbedaan gambaran mikroskopis testis mencit kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit buah naga putih dengan dosis 7,5 mg/ml, dosis 15 mg/ml, maupun dosis 30 mg/ml jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya diberi paparan asap obat nyamuk bakar saja. Perbedaan tersebut dapat dilihat dari peningkatan jumlah sel spermatogonia, spermatosit primer, dan spermatid di dalam tubulus seminiferus testis.

Asap obat nyamuk bakar di dalamnya terkandung senyawa aktif berupa *allethrin* dan sisa hasil pembakaran atau *Products of Incomplete Combustion* (PICs). *Allethrin* dan PICs masuk ke dalam tubuh secara inhalasi, dalam waktu yang lama selain menyebabkan gangguan pada paru juga akan menyebabkan gangguan pada hepar dan ginjal. *Allethrin* dimetabolisme di dalam hepar, apabila hepar rusak atau mengalami gangguan maka detoksifikasi tidak akan lagi berjalan secara sempurna. Hal ini menyebabkan munculnya metabolisme sekunder berupa radikal bebas.⁷

Selanjutnya radikal bebas akan ikut peredaran darah dan beredar di seluruh tubuh termasuk testis. Ada dua cara radikal bebas merusak sel gonad, yaitu dengan merusak membran sel dan merusak DNA inti sel. Membran sel gonad banyak mengandung asam

lemak tidak jenuh yang mudah mengalami peroksidasi lipid, selain itu sitoplasma di dalam sel gonad hanya mengandung sedikit enzim yang dapat menetralkan radikal bebas. Peroksidasi lipid akan menyebabkan hilangnya integritas membran, inaktivasi enzim seluler, kerusakan struktur DNA, dan apoptosis sel.⁸

Kulit buah naga putih banyak mengandung antioksidan, utamanya adalah golongan polifenol. Antioksidan memiliki kemampuan untuk mencegah kerusakan organ dikarenakan radikal. Antioksidan akan meredam efek destruktif dari radikal bebas dengan cara memberikan satu elektronnya kepada radikal bebas sehingga tidak bereaksi dengan sel tubuh.⁹ Antioksidan melindungi DNA dan molekul penting lainnya dari radikal bebas dan mampu meningkatkan kualitas sperma yang juga akan meningkatkan fertilitas.¹⁰

Berdasarkan uji statistik terdapat perbedaan jumlah sel spermatogonia, spermatosit primer, dan spermatid yang bermakna antara kelompok K1 yaitu kelompok yang tidak diberi perlakuan dengan kelompok K2 yaitu kelompok yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar. Hal ini disebabkan karena kelompok K1 merupakan kelompok yang mewakili mencit normal, sedangkan kelompok K2 terjadi penurunan jumlah sel spermatogenik akibat stres oksidatif dari asap obat nyamuk bakar.

Jumlah sel spermatogonia menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok K2 yaitu kelompok yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar dengan kelompok P2 dan P3 yaitu kelompok yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar dan ekstrak kulit buah naga dosis 15 mg/ml dan 30 mg/ml. Polifenol di dalam ekstrak kulit buah naga putih berfungsi mencegah terjadinya kerusakan stres oksidatif akibat asap obat nyamuk bakar. Tidak ada perbedaan yang bermakna pada kelompok K2 dengan kelompok P1 yaitu kelompok yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar dan ekstrak kulit buah naga putih dosis 7,5 mg/ml; hal ini mungkin disebabkan karena dosis yang diberikan kurang dari 7,5 mg/ml merupakan dosis terendah yang diberikan.

Jumlah sel spermatosit primer menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok K2 yaitu kelompok yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar dengan kelompok P1, P2 dan P3 yaitu kelompok yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar dan ekstrak kulit buah naga dosis 7,5 mg/ml; 15 mg/ml; dan 30 mg/ml. Hal ini menunjukkan polifenol dalam ekstrak kulit buah naga putih dapat menghambat kerusakan pada testis.

Jumlah spermatid menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok K2 yaitu kelompok yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar dengan kelompok P1, P2 dan P3 yaitu kelompok yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar dan ekstrak kulit buah naga dosis 7,5 mg/ml; 15 mg/ml; dan 30 mg/ml. Polifenol di dalam ekstrak kulit buah naga putih berfungsi mencegah terjadinya kerusakan stres oksidatif akibat asap obat nyamuk bakar.

Jumlah sel spermatogonia, spermatosit primer, dan spermatid tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok P1 dengan kelompok P2. Perbedaan yang tidak bermakna tersebut dapat disebabkan karena rentang dosis ekstrak kulit buah naga putih yang digunakan terlalu sempit sehingga peningkatan jumlah sel spermatogenik tidak signifikan.

Dari ketiga dosis yang diujikan pada penelitian ini, dosis 30 mg/ml pada kelompok P3 menunjukkan jumlah sel spermatogonia, spermatosit primer, dan spermatid yang paling tinggi di antara lima kelompok perlakuan bahkan bila dibandingkan dengan kelompok K1. Sehingga dosis 30 mg/ml dapat disebut sebagai dosis terbaik ekstrak kulit buah naga putih dalam mencegah kerusakan testis akibat paparan asap obat nyamuk bakar.

Keterbatasan penelitian ini adalah penulis tidak dapat mengontrol beberapa faktor, antara lain: faktor lingkungan, faktor penyakit lain, serta faktor intrinsik seperti daya tahan dan kerentanan mencit. Kurangnya waktu penelitian sehingga penulis tidak dapat membuat variasi waktu penelitian.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak kulit buah naga putih dosis 7,5 mg/ml; 15 mg/ml; dan 30 mg/ml satu kali sehari selama 21 hari secara oral dapat meningkatkan jumlah sel spermatogonia, spermatosit primer, dan spermatid pada testis mencit Balb/c yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar. Dosis 30 mg/ml merupakan dosis terbaik.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis toksik ekstrak kulit buah naga putih. Selain itu, perlu dilakukan penelitian mengenai kadar antioksidan yang terkandung di dalam ekstrak kulit buah naga putih.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. Penulis juga berterima kasih kepada, dr. Ratna Damma Purnawati, M.Kes selaku ketua penguji karya tulis ilmiah dan dr.Dhega Anindita Wibowo, Sp.KK selaku penguji karya tulis ilmiah, serta keluarga dan teman-teman yang senantiasa memberikan doa dan dukungan sehingga penulisan hasil karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset kesehatan dasar 2013. Jakarta (Indonesia): Kementrian Kesehatan Indonesia. 2013.
2. Yunianto I, Yanti FR, Wulaningrum F. Evaluasi aktivitas antioksidan daun sirsak (*Annona muricata L.*) pada sistem respirasi mencit (*Mus musculus*) terpapar asap anti nyamuk bakar. Bioedukatika. 2014;2(2):23-27.
3. Sakr, Azab. Effect of pyrethroid inhalation on the testis of albino rat. Pakistan Journal of Biological Science. 2001.
4. Winarsi H. Antioksidan alami dan radikal. Yogyakarta: Kanisius; 2011.
5. Citramukti I. Ekstraksi dan uji kualitas pigmen antosianin pada kulit buah naga merah (*Hylocereus costaricensis*) (Kajian Masa simpan buah dan penggunaan jenis pelarut). 2008.
6. Wu LC, Hsu HW, Chen YC, Chiu CC, Lin YI, Ho JAA. Antioxidant and Antiproliferative Activities of Red Pitaya. Food Chemistry. 2006;95:319-327.
7. Christijanti W, Utami NR, Iswara A. Pengaruh pemberian antioksidan vitamin c dan e terhadap kualitas spermatozoa tikus putih terpapar allethrin. 2009:18-26.
8. Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczek J. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Male Fertility. *Cent Eur J Urol*. 2013;65(1):60-67.
9. Danusantoso H. Peran radikal bebas terhadap beberapa penyakit paru. Jurnal Kedokteran Trisakti. 2003;22(1):31-36.
10. Khaki A, Fathiazad F, Nouri M, Khaki AA, Ghanbari Z, Ghanbari M, et al. Anti-oxidative effects of citro flavonoids on spermatogenesis in rat. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011;5(6):721-725.