

## Efek Kuratif Pemberian Jus Buah Naga Putih (*Hylocereus undatus*) terhadap Motilitas, Jumlah, dan Morfologi Spermatozoa Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur *Sprague dawley* yang Diinduksi Siproteron Asetat

Restiko Maleo Fibullah<sup>1</sup>, Sutyarso<sup>2</sup>, Hendri Busman<sup>3</sup>, Soraya Rahmanisa<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Biologi Medik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung

<sup>4</sup>Bagian Biologi Molekular, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Infertilitas adalah penyakit sistem reproduksi sebagai kegagalan mencapai kehamilan klinis setelah 12 bulan atau lebih dari hubungan seksual tanpa kondom biasa. Infertilitas terjadi lebih dari 20% pada populasi di Indonesia, dan dari kasus tersebut terdapat 40% pada wanita, 40% pada pria dan 20% pada keduanya dan ini yang menyebabkan pasangan suami istri tidak mendapat keturunan. Oleh karena itu, dengan tingginya tingkat kemungkinan terjadinya infertilitas pada pria, perlu dicari obat antifertilitas yang aman dan dapat memperbaiki kualitas sperma. Salah satu alternatif adalah dengan menggunakan suplemen jus buah naga. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian suplemen jus buah naga putih terhadap motilitas, jumlah, dan morfologi spermatozoa tikus jantan yang diinduksi siproteron asetat. Penelitian ini menggunakan 24 tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok pertama digunakan sebagai kelompok kontrol, kelompok kedua diberikan jus buah naga putih sebanyak 1 ml selama 24 hari, kelompok ketiga diberikan induksi siproteron asetat dengan dosis 2 mg selama 7 hari, kelompok keempat diberikan induksi siproteron asetat 2 mg selama 7 hari terlebih dahulu baru kemudian diberi suplemen jus buah naga putih sebanyak 1 ml selama 24 hari. Pengukuran motilitas, jumlah, dan morfologi spermatozoa dilakukan di hari ke-32. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jus buah naga putih dapat meningkatkan motilitas sebesar 46,9%, jumlah 16,2%, dan morfologi 5%. Simpulan, jus buah naga putih dapat meningkatkan motilitas, jumlah, dan morfologi spermatozoa.

**Kata kunci:** infertilitas, jus buah naga putih, siproteron asetat, spermatozoa

## The Effect of White Pitaya Fruit (*Hylocereus undatus*) Juice to Motility, Quantity, and Morphology of Male Rat (*Rattus norvegicus*) Sperm Cells Strain *Sprague dawley* Induced with Cyproterone Acetate

### Abstract

Infertility is a disease of reproduction system as a fail to give clinical birth after 12 months or more from sexual activity without using condom. Infertility occurred in more than 20% of population in Indonesia and than 40% of women, 40% of men, and 20 both and these cause married couple do not get birth. Therefore, by the high possibility rate of infertility in men, it is necessary to find a safe and antifertility medications can improve the quality of sperm cells. One alternative is to use the juice of white pitaya fruit. This study used 24 rats were divided into 4 groups. First group of rats were used as normal controls, second group given white pitaya fruit juice of 1 ml for 24 days, third group induced with cyproterone acetate 2 mg for 7 days, and fourth group induced with cyproterone acetate previously of 2 mg for 7 days and then given white pitaya fruit juice of 1 ml for 24 days. Measurement of motility, quantity, and morphology sperm cells is done on the 32<sup>th</sup> day. The results showed that the white pitaya fruit juice can improve the amount of motility as 46,9%, quantity 16,2%, and morphology 5%. Conclusion, the white pitaya fruit can improve the motility, quantity, and morphology of sperm cells.

**Keywords:** cyproterone acetate, infertility, juice of white pitaya fruit, sperm cells

Korespondensi: Restiko Maleo Fibullah, alamat Jl. Bumi Manti II Gang H. Sarni RT 1 Kampung Baru Labuhan Ratu Lampung, HP 082176124112, e-mail fibullah@gmail.com

### Pendahuluan

Infertilitas adalah penyakit sistem reproduksi sebagai kegagalan mencapai kehamilan klinis setelah 12 bulan atau lebih dari hubungan seksual tanpa kondom biasa.<sup>1</sup> Dalam definisi lain infertilitas adalah ketidakmampuan dari aktif secara seksual, *non-contracepting* pasangan untuk mencapai

kehamilan dalam satu tahun. Pasangan pria dapat dievaluasi untuk infertilitas atau subfertility menggunakan berbagai intervensi klinis, dan juga dari evaluasi laboratorium semen.<sup>2</sup>

Masalah infertilitas dapat memberikan dampak besar bagi pasangan suami-istri yang mengalaminya, selain menyebabkan masalah

medis, infertilitas juga dapat menyebabkan masalah ekonomi maupun psikologis. Secara garis besar, pasangan yang mengalami infertilitas akan menjalani proses panjang dari evaluasi dan pengobatan, dimana proses ini dapat menjadi beban fisik dan psikologis bagi pasangan infertilitas.<sup>3</sup>

Diperkirakan 34 juta perempuan, terutama dari negara-negara berkembang, memiliki infertilitas yang dihasilkan dari ibu yang memiliki sepsis dan aborsi tidak aman (morbiditas maternal jangka panjang yang mengakibatkan cacat). Infertilitas pada wanita menduduki peringkat ke-5 tertinggi kecacatan global.<sup>2</sup>

Gambaran di Indonesia terdapat sekitar 20–30% penduduk mengalami gangguan fertilitas.<sup>4</sup> Dari hasil Survei Demografi Kesehatan Indonesia (SDKI) 1997 diketahui bahwa sekitar 8% perempuan berstatus menikah tidak mempunyai anak. SDKI 2002–2003 mengungkapkan bahwa 6,6% perempuan menikah berusia 35–39 tahun, 5,5% perempuan menikah berusia 40–44 tahun dan 4,9% perempuan menikah berusia 45–49 tahun tidak pernah melahirkan.<sup>5</sup>

Kasus infertilitas pada pria dapat dicegah dengan mengonsumsi buah-buahan yang mengandung antioksidan. Salah satu buah yang mengandung antioksidan yang tinggi adalah buah naga daging putih atau *Hylocereus undatus*.<sup>6</sup> Zat aktif berkhasiat dalam daging buah naga yang memiliki potensi antioksidan paling tinggi yaitu golongan polifenol terutama asam galat.<sup>7</sup> Terdapat pula zat lain yang berkhasiat sebagai antioksidan yaitu *betacyanins* dan *betaxanthins*, akan tetapi senyawa tersebut memiliki kadar lebih rendah daripada asam galat.<sup>8</sup>

Salah satu obat yang dapat menginduksi terjadinya infertilitas pada pria adalah siproteron asetat. Obat ini termasuk golongan agen antiandrogen yang biasa dipakai untuk terapi hirsutisme pada wanita.<sup>9</sup>

Sebuah studi yang membandingkan Siproteron Asetat/EE (2mg/0.035mg) dan *drosiprenone*/EE, dan *desogestrel*/EE menunjukkan bahwa setelah 6 bulan ini produk obat yang sama berkhasiat tapi setelah 12 bulan Siproteron Asetat/EE (2mg/0.035mg) menunjukkan terkuat efek androgenik anti, diikuti oleh *drosiprenone*/EE, dan *desogestrel*/EE sebagai terlemah. Ini

diharapkan mengingat perbedaan sifat anti-androgenik dari *cyproterone*, *drosiprenone* dan *desogestrel*. *Cyproterone* memiliki aktivitas anti-androgen terkuat.<sup>10</sup> Siproteronasetat juga biasa dipakai untuk terapi kanker prostat pada pria.<sup>11</sup>

Pada penelitian ini, subjek penelitian yang digunakan adalah tikus putih. Tikus putih dipakai sebagai objek percobaan karena sistem organ reproduksi yang dimiliki oleh tikus putih sangat mirip dengan sistem organ reproduksi manusia.<sup>12</sup>

Penelitian mengenai pengaruh buah naga terhadap fertilitas pria memang belum ada. Untuk itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang efek protektif suplemen buah naga terhadap fertilitas tikus putih jantan.

## Metode

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Biologi Molekuler dan *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penelitian dilaksanakan pada bulan September hingga November 2015.

Bahan utama yang digunakan pada penelitian adalah buah naga putih yang diperoleh dari Pasar tradisional Tugu Bandar Lampung, Siproteron Asetat dalam sediaan obat Diane 35 dengan kandungan *Cyproterone Acetate* 2 mg+*Ethinylestradiol* 0.035 mg, NaCl, Metanol 70%, dan Giemsa untuk keperluan interpretasi.

Alat yang digunakan spuit 1 cc, sonde lambung, *pestle* dan mortar, kandang tikus, gelas objek dan gelas penutup, kaca *improved neubaure*, cawan petri, minor set, dan mikroskop untuk keperluan pengukuran hasil motilitas, jumlah, dan morfologi spermatozoa.

Penelitian disusun dalam Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 4 kelompok dan 6 ulangan. Kelompok pertama digunakan sebagai kelompok kontrol, kelompok kedua diberikan jus buah naga putih sebanyak 1 ml selama 24 hari, kelompok ketiga diberikan induksi siproteron asetat dengan dosis 2 mg selama 7 hari, kelompok keempat diberikan induksi siproteron asetat 2 mg selama 7 hari terlebih dahulu baru kemudian diberi suplemen jus buah naga putih sebanyak 1 ml selama 24 hari.

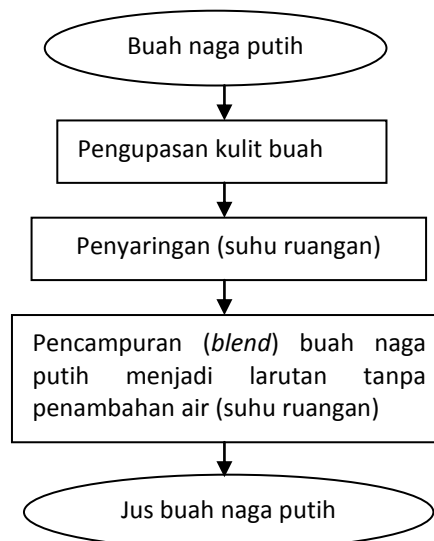
Data yang terkumpul dianalisis menggunakan SPSS 17.00 for Windows dengan menggunakan uji one way anova untuk

menguji perbedaan rerata pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Bahan utama pembuatan jus buah naga putih adalah daging buah naga putih yang dikupas kulitnya. Buah naga putih kemudian diblender langsung tanpa tambahan pemberian air. Selanjutnya buah naga diperas untuk memisahkan bijinya agar dapat diberikan secara enteral kepada tikus menggunakan sonde lambung, buah naga diperas menggunakan kain bersih. Proses pembuatan

jus buah naga putih dapat dilihat pada Gambar 1.

Pada uji ini digunakan 4 kelompok tikus. Satu kelompok digunakan sebagai kelompok kontrol normal untuk mengetahui motilitas, jumlah, dan morfologi tikus yang tidak diberikan jus buah naga ataupun induksi siproteron asetat. Masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Penentuan jumlah hewan uji dan pembagian kelompok perlakuan dapat dilihat pada Tabel 1.



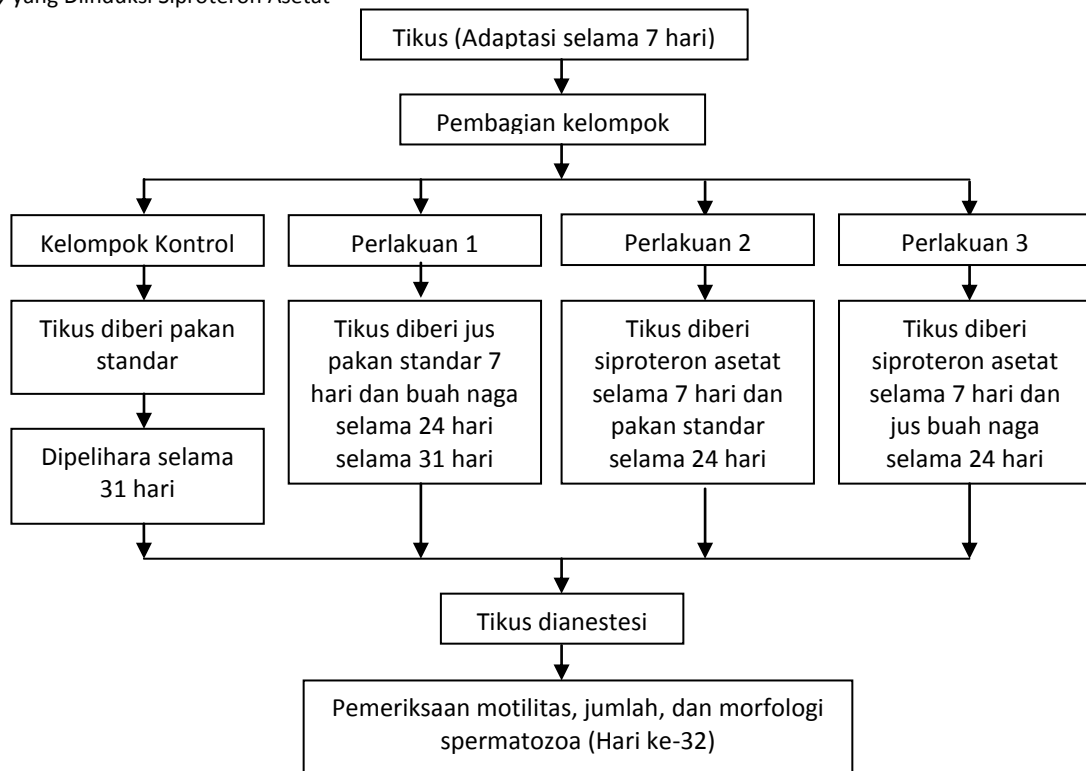
**Gambar 1. Proses Pembuatan Jus Buah Naga Putih**

**Tabel 1. Pembagian Kelompok dan Perlakuan**

No	Kelompok	Jumlah Tikus (ekor)	Perlakuan
1	Kontrol normal	6	Diberi larutan aquades 10 ml
2	Jus buah naga putih 1 cc	6	Diberi jus buah naga putih 1 cc, diberi larutan aquades 10 ml
3	Siproteron asetat 2 mg	6	Diinduksi siproteron asetat 2 mg, diberi larutan aquades 10 ml
4	Siproteron asetat 2 mg	6	Dinduksi siproteron asetat 2 mg lalu diberi jus buah naga putih 1 cc, diberi larutan aquades 10 ml

Sebelum dilakukan pengujian maka tikus diadaptasi dalam kandang percobaan selama 7 hari. Selanjutnya kelompok tikus pertama diberi aquades 10 ml sejak hari pertama perlakuan hingga hari ke-31, kelompok kedua diberi jus buah naga putih sebanyak 1 cc dan kelompok ketiga dan keempat diinduksi siproteron asetat sebanyak 2 mg. Pada hari ke-7 pasca induksi siproteron asetat, kelompok ketiga diberi aquades 10 ml dan pakan standar, sedangkan kelompok keempat dilanjutkan dengan pemberian jus buah naga putih sebanyak 1 cc.

Cara pemberian jus buah naga putih pada tikus dilakukan dengan cara jus buah naga putih dimasukkan ke dalam lambung tikus menggunakan sonde lambung dan *sput* 1 cc secara enteral. Dilakukan setiap sore hari selama 24 hari, yaitu hingga hari ke-24 untuk kelompok kedua dan hari ke-31 untuk kelompok keempat. Pada hari ke-32 hewan uji diterminasi untuk didapatkan data hasil perlakuan terhadap motilitas, jumlah, dan morfologi masing-masing kelompok. Secara lengkap diagram alir pengaruh pemberian jus buah naga putih dapat dilihat pada Gambar 2.



**Gambar 2. Diagram Alir Penelitian Pemberian Jus Buah Naga Putih pada Tikus yang Diinduksi Siproteron Asetat**

Pemeriksaan motilitas, jumlah, dan morfologi spermatozoa dilakukan hari ke-31 atau satu hari pasca perlakuan masing-masing kelompok dengan cara memotong testis dan kauda epididimis tikus. Sampel sperma pada

kauda epididimis tikus ditetaskan pada cawan petri berisi NaCl 0.9% untuk motilitas spermatozoa dan ditambahkan pengenceran 20 kali untuk jumlah dan morfologi tikus.

## Hasil

**Tabel 2. Rerata Motilitas Spermatozoa antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan**

Kelompok Subjek	N	Rerata ± SD (%)	p-value
Kontrol	5	58,00 ± 8,37	0,025
Perlakuan 1	5	90,33 ± 10,89	
Perlakuan 2	5	57,33 ± 31,33	
Perlakuan 3	5	82,33 ± 14,80	

**Tabel 3. Rerata Jumlah Spermatozoa antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan**

Kelompok Subjek	N	Rerata ± SD ( $\times 10^5$ sperma/ml suspensi)	p-value
Kontrol	5	44,40 ± 10,04	0,085
Perlakuan 1	5	70,80 ± 25,95	
Perlakuan 2	5	48,00 ± 23,58	
Perlakuan 3	5	91,20 ± 47,72	

**Tabel 4. Rerata Morfologi Spermatozoa antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan**

Kelompok Subjek	N	Rerata ± SD (%)	p-value
Kontrol	5	61,80 ± 8,87	0,084
Perlakuan 1	5	64,80 ± 12,83	
Perlakuan 2	5	45,40 ± 19,01	
Perlakuan 3	5	63,40 ± 3,58	

## Pembahasan

Dari penelitian yang telah dilakukan diperoleh hasil, didapatkan rata-rata kualitas spermatozoa tikus setelah pemberian jus buah naga putih dan/atau induksi siproteron asetat berbeda antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Berdasarkan analisis statistik, ada perbandingan yang signifikan pada kualitas spermatozoa (motilitas, jumlah, dan morfologi) antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. WHO menyebutkan motilitas spermatozoa yang dianggap normal adalah apabila 50% atau lebih bergerak maju dengan lambat atau 25% bergerak maju dengan cepat.<sup>13</sup>

Dari hasil perhitungan didapatkan pada tabel 2 bahwa kecepatan gerak spermatozoa terdapat perbedaan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Pada kelompok kontrol didapatkan rerata motilitas 58,00, pada kelompok perlakuan 1 sebesar 90,33, perlakuan 2 sebesar 57,33, dan perlakuan 3 sebesar 82,33. Dapat diartikan pada kelompok dengan perlakuan memberi jus buah naga bergerak lebih cepat jika dibandingkan dengan kelompok kontrol, sedangkan pada kelompok yang diinduksi siproteron asetat menjadi lebih lambat. Hal ini mungkin disebabkan karena tikus pada kelompok perlakuan dengan induksi siproteron asetat mengalami penurunan spermatozoa, sedangkan pada kelompok perlakuan 3 yaitu induksi disertai pemberian jus buah naga mengalami peningkatan motilitas spermatozoa dibandingkan dengan kelompok perlakuan 2. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Visioli bahwa antioksidan mampu meningkatkan kualitas spermatozoa.<sup>6</sup> Antioksidan dalam hal ini terutama berupa asam galat.<sup>7</sup> Siproteron asetat mampu menurunkan kualitas spermatozoa secara bermakna dengan pemberian selama 7 hari.<sup>14</sup>

Pada tabel 3 dapat dilihat perbedaan rerata jumlah spermatozoa pada kelompok kontrol sebesar 8,06, pada kelompok perlakuan 1 sebesar 11,06, perlakuan 2 sebesar 7,38, dan perlakuan 3 sebesar 8,32. Jumlah spermatozoa tikus rata-rata sebesar  $2,7 \times 10^6/\text{ml}$ .<sup>16</sup> Hal ini menandakan adanya penurunan jumlah pada kelompok perlakuan 2, namun dapat meningkat pada kelompok perlakuan 3.

Motilitas akan berlangsung baik bila ditopang oleh banyak hal diantaranya adalah

morfologi dari spermatozoa itu sendiri. Morfologi yang baik adalah kepala berbentuk oval atau seperti kail dengan ukuran normal dan ekor lurus, bukan yang tidak memiliki kepala, kepala seperti paku, kepala datar, leher bengkok, ataupun ekor bengkok.<sup>15</sup> Pada tabel 4 dapat dilihat rerata morfologi pada kelompok kontrol didapatkan 61,80, kelompok perlakuan 1 sebesar 64,80, perlakuan 2 sebesar 45,40, dan perlakuan 3 sebesar 63,40. Rerata menunjukkan bahwa spermatozoa tikus mengalami perubahan morfologi. Dari kelompok kontrol dapat dilihat perbandingan antara kelompok perlakuan dimana terjadi peningkatan morfologi spermatozoa, terutama pada kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 3.

Secara umum, menurut hasil yang didapatkan, terjadi peningkatan pada kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 3 untuk motilitas, jumlah, dan morfologi spermatozoa. Sedangkan pada kelompok perlakuan dua terjadi penurunan motilitas, jumlah, dan morfologi. Saat dilakukan uji One-way Anova, data tidak bermakna dimana  $p > 0,05$  kecuali untuk motilitas.

Total *phenolic* terdapat pada kulit jus buah naga *H. undatus* sedangkan pada daging hanya terdapat sedikit. Dari fungsi sehubungan dengan kualitas sperma jus buah naga memelihara motilitas sperma dan meningkatkan histologi testis pada mencit. Selain itu jus buah naga meningkatkan jumlah dan motilitas sperma.<sup>17</sup>

Suplemen jus buah naga total *phenolic* terdapat pada kulit jus buah naga *H. undatus* sedangkan pada daging hanya terdapat sedikit. Dari fungsi sehubungan dengan kualitas sperma, jus buah naga memelihara motilitas sperma dan meningkatkan histologi testis pada mencit.<sup>17</sup>

Bentuk spermatozoa abnormal dapat meningkat, terjadi karena berbagai gangguan terutama dalam proses spermatogenesis, terutama pada tahap spermiogenesis. Gangguan ini bisa disebabkan oleh hormonal, radikal bebas, dan bahan kimia. Perubahan bentuk spermatozoa tersebut disebabkan karena penurunan testosteron. Secara fungsional epididimis tergantung pada testosteron dalam proses perubahan tersebut, sehingga jika kadar testosteron menurun akan menyebabkan terjadinya morfologi spermatozoa yang abnormal. Dalam epididimis

spermatozoa mengalami serangkaian perubahan morfologi dan fungsional seperti ukuran, bentuk, ultrastruktur.<sup>18</sup>

Siproteron asetat dapat menyebabkan terbentuknya radikal bebas akibat induksi pelepasan beberapa mediator kimia seperti asam arakidonat dimana dapat berikatan dengan beberapa enzim dan membentuk radikal hidroksil. Siproteron asetat menginduksi alfa1-adrenoresptor yang berperan dalam sifat kontraksi vas deferens.<sup>14</sup>

Adapun tidak terdapat peningkatan yang bermakna pada jumlah spermatozoa dapat diakibatkan oleh (1) lamanya penelitian yang hanya 24 hari sedangkan untuk proses spermatogenesis pada tikus sendiri memakan waktu 48 hari, (2) bentuk pemberian buah naga dalam bentuk suplemen jus, yaitu tidak dalam bentuk ekstrak. Hal ini bisa menjadi salah satu penyebab tidak bermaknanya hasil penelitian ini didapatkan. Dimana, pada proses pembuatan suplemen jus buah naga ini sendiri dilakukan penyaringan untuk memisahkan biji buah naga, sehingga hal ini dapat menyebabkan hilang atau berkurangnya kandungan anti oksidan yang seharusnya dimana anti oksidan tersebut terserap pada media penyaring. Media penyaring pada penelitian ini adalah kain, dan (3) pada pembuatan jus buah naga pada penelitian ini, kulit jus buah naga dibuang dan hanya digunakan daging jus buah naga saja dimana sebenarnya kulit buah naga *H. undatus* lah yang memiliki kandung *phenolic* tinggi dibandingkan pada daging buahnya.

### Ringkasan

Secara keseluruhan siproteron asetat mampu menurunkan kualitas spermatozoa tikus yang peran sebagai anti androgen yang kuat.<sup>10</sup> Hal ini dapat diatasi dengan konsumsi jus buah naga putih yang memiliki kandungan asam galat selaku antioksidan yang cenderung meningkatkan kualitas spermatozoa berupa peningkatan motilitas, jumlah, dan morfologi spermatozoa tikus<sup>6</sup>, namun pada penelitian ini tidak bermakna secara statistik.

### Simpulan

Pemberian jus buah naga putih sebanyak 1 cc terhadap tikus putih jantan yang diinduksi siproteron asetat 2 mg tidak berpengaruh terhadap terhadap kualitas sperma.

### Daftar Pustaka

1. Centers for Disease Control and Prevention. National public health action plan for the detection, prevention, and management of infertility. Georgia: Center for Disease Control and Prevention; 2014.
2. WHO. Infertility definitions and terminology [internet]. 2015 [Disitasi tanggal 28 Oktober 2015]. Tersedia dari: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>.
3. Hestiantoro A, Wiweko B, Pratama G, Yusuf D, editors. Konsensus penanganan infertilitas. Jakarta: Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia & Perhimpunan Fertilisasi In Vitro Indonesia; 2013.
4. Rahmani A. Infertilitas dalam perspektif jender. Yogyakarta: Kerja sama Pusat Penelitian Kependudukan Universitas Gajah Mada dengan Ford Foundation. 1999.
5. Dona RR. Pengaruh ekstrak jahe merah (*zingiber officinale rosc*) dan zinc (zn) terhadap sel-sel spermatosit primer dan spermatid tikus putih (*rattus norvegicus*) jantan dewasa galur sprague dawley [skripsi]. Bandar Lampung: Universitas Lampung; 2013.
6. Visioli F. Antioxidant to enhance infertility. Corvallis: Oregon State University; 2010.
7. Choo WS, Yong WK. Antioxidant Properties of Two Species of *Hylocereus* Fruits. *Advances in Applied Science Research*. 2011; 2(3):418-425.
8. Tang CS, Norziah MH. Stability of Betacyanin Pigments from Red Purple Pitaya Fruit (*Hylocereus polyrhizus*): Influence of pH, Temperature, Metal Ions, and Ascorbic Acid. *Indonesia. J Chem*. 2007; 7(3):327-331.
9. Ikatan Apoteker Indonesia. Informasi spesialite obat. Jakarta: Ikatan Apoteker Indonesia; 2010.
10. European Medicine Agency. Assessment report cirpoterone acetate/ethinylestradiol (2 mg/0.035 mg) containing medicinal products. United Kingdom: Eurpoean Medicine Agency; 2013.
11. British National Formulary. Cyproterone acetate. London: British Medical

- Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2012.
12. Olayaki LA, Suladoye AO, Salman TM, Joraiah B. Effects of photoperinol on testicular functions in male sprague-dawley rats. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*. 2008; 23(1-2):27-30.
  13. Larasaty W. Uji Antifertilitas Ekstrak Etil Asetat Biji Jarak Pagar (*Jatropha Curcas L.*) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley* secara In Vivo [skripsi]. Jakarta: FKIK UIN; 2013.
  14. Campos M, Morais PL., Pupo AS. Effect of cyproterone acetate or alpha 1-adrenoreceptor subtypes in rat vas deferens. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2003; 36(11):1571-1581.
  15. Industrial Reproductive Toxicology Discussion Group. Rat Sperm Morphological Assessment. United Kingdom: Industrial Reproductive Toxicology Discussion Group; 2000.
  16. Ilyas S. Azzospremia dan Pemulihannya Melalui Regulasi Apoptosis Sel Spermatogenik Tikus (*Rattus sp*) pada Penyuntikan Kombinasi TU & MPA [disertasi]. Jakarta: Program Doktor Ilmu Biomedik. FKUI; 2007.
  17. Ong BP. Benefits of Dragon Fruit [tesis]. Malaysia: Tunku Abdul Rahman College; 2011.
  18. Guyton AC, Hall. Textbook of medical Physiology. Edisi ke-9. Philadelphia Pennsylvania: WB Saunders Company; 2000.