



**PENGARUH EKSTRAK KULIT BUAH RAMBUTAN
(*Nephelium lappaceum*) TERHADAP KUALITAS
SPERMA TIKUS YANG TERPAPAR ASAP ROKOK**

**Skripsi
sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Sarjana Sains Biologi
Program Studi Biologi**

**Oleh
Herdiatmaja Nugroho Dewanto
4411410031**
UNNES
UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG

**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG**

2016

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi saya yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum*) terhadap Kualitas Sperma Tikus Putih Jantan yang terpapar Asap Rokok” disusun berdasarkan hasil penelitian saya dengan arahan dosen pembimbing. Sumber informasi atau kutipan yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir skripsi ini. Skripsi ini belum pernah diajukan untuk memperoleh gelar dalam program sejenis di perguruan tinggi manapun.

Semarang, 24 November 2016



Herdiatmaja Nugroho Dewanto

4411410031

UNNES
UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG

PENGESAHAN

Skripsi dengan judul

Pengaruh Ekstrak Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum*) terhadap
Kualitas Sperma Tikus yang Terpapar Asap Rokok

disusun oleh

Herdiatmaja Nugroho Dewanto

4411410031

telah dipertahankan di hadapan sidang Panitia Ujian Skripsi Fakultas Matematika
dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang pada tanggal 2
Desember 2016.



Panitia Ujian

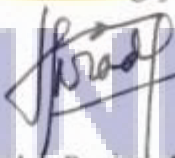
Ketua

Prof. Dr. Zaenuri, S.E., M.Si., Akt.
NIP. 196412231988031001

Sekretaris

Dra. Endah Perhati, M.Si.
NIP. 196511161991032001

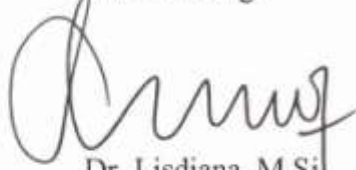
Ketua Penguji


UNNES
UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG

Dra. Endah Perhati, M.Si.
NIP. 196511161991032001

Anggota Penguji I

/Pembimbing I



Dr. Lisdiana, M.Si.
NIP. 1959111919886032001

Anggota Penguji II

/Pembimbing II



Dr. Wiwi Isnaeni, M.S.
NIP. 195808021985032001

ABSTRAK

Dewanto HN. 2016. Pengaruh Ekstrak Kulit Buah Rambutan (*Nephelium Lappaceum*) terhadap Kualitas Sperma Tikus yang terpapar Asap Rokok. Skripsi, Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang. Dr. Lisdiana, M.Si., Dr. Wiwi Isnaeni M.S.

Rokok mengandung tiga komponen toksik utama yaitu nikotin, tar dan karbon monoksida yang dapat mengakibatkan stress oksidatif. Senyawa antioksidan dalam kulit buah rambutan berbentuk terpenoid, tanin, saponin, fenolik dan flavonoid. Flavonoid berpotensi mengurangi peroksidase lipid melalui mekanisme antioksidan pemutus rantai dengan menangkap radikal ROO. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak kulit buah rambutan terhadap kualitas sperma tikus yang terpapar asap rokok.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan acak lengkap. Rancangan penelitian yang digunakan adalah *randomized post test only with control group design*. Subyek penelitian sebanyak 25 ekor tikus putih jantan usia 2-3 bulan, dibagi secara acak menjadi 5 kelompok yaitu K-I (kontrol), K-II (perlakuan rokok 3 batang/hari), K-III, K-IV dan K-V (rokok dan ekstrak kulit buah rambutan 15mg/kg BB/hari, 30mg/kg BB/hari dan 45mg/kg BB/hari). Perlakuan diberikan selama 30 hari. Data yang diamati adalah jumlah sperma, jumlah sperma motil, viabilitas sperma (jumlah sperma yang bertahan hidup), dan jumlah sperma abnormal. Analisis data menggunakan anava satu jalan dan uji BNT.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa perlakuan pemberian ekstrak kulit buah rambutan berpengaruh signifikan terhadap jumlah sperma, jumlah sperma motil, viabilitas sperma, dan jumlah sperma abnormal. Semakin tinggi dosis ekstrak kulit buah rambutan maka semakin tinggi pula nilai rerata kelompok perlakuan untuk jumlah sperma, jumlah sperma motil, viabilitas sperma, dan jumlah sperma abnormal. Berdasarkan hal ini, dapat disimpulkan bahwa ekstrak kulit buah rambutan berpengaruh dalam meningkatkan kualitas sperma yang telah dipapar asap rokok. Dosis yang paling optimal adalah 45 mg/kg BB/hari.

Kata kunci: Asap rokok, ekstrak kulit buah rambutan, kualitas sperma

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan puji syukur kehadirat Allah SWT, yang telah memberikan rahmat dan hidayah-NYA sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Kulit buah Rambutan (*Nephelium lappaceum*) terhadap Kualitas Sperma Tikus Putih Jantan yang Terpapar Asap Rokok”.

Dalam menyusun skripsi penulis menyadari masih banyak kekurangan mengingat keterbatasan waktu dan pengetahuan penulis. Namun dengan segala upaya, bantuan dan dorongan dari berbagai pihak, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Dalam kesempatan ini penulis menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Rektor Universitas Negeri Semarang yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan studi strata 1 Jurusan Biologi FMIPA Unnes.
2. Dekan FMIPA Universitas Negeri Semarang yang telah member izin penulis sehingga dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini.
3. Ketua Jurusan Biologi yang memudahkan jalan penulis dalam menyusun skripsi.
4. Ibu Dr. Lisdiana, M.Si. dosen pembimbing I atas bimbingan, pengarahan dan dorongannya selama ini.
5. Ibu Dr. Wiwi Isnaeni M.S. dosen pembimbing II untuk dukungan dan perhatiannya.
6. Ibu Dra. Endah Peniati M.Si. dosen penguji I untuk waktu dan kesabaran yang sangat berarti, tanpanya penulisan skripsi ini tidak menjadi lebih baik.
7. Mbak Tika dan segenap pengurus Laboratorium Biologi FMIPA UNNES atas bantuannya.
8. Bapak Ibu dosen dan seluruh staf pengajar Jurusan Biologi, untuk ilmu yang diberikan pada penulis.
9. Bapak, Ibu dan saudara-saudaraku tercinta untuk kasih sayang, do'a dan motivasinya.

10. Ely Isnaeni, S.Si. terima kasih untuk kasih sayang, bantuan dan kerja kerasnya dalam menemani setiap langkah penyelesaian skripsi ini.
11. Fera, Wawan, Erni dan Husen terima kasih untuk kesabaran dan kebaikannya dalam membantu penelitian.
12. Teman-teman Byomi 2010 terima kasih atas dukungan dan kebersamannya selama ini.
13. Semua pihak yang turut membantu dalam penyelesaian skripsi ini yang tidak bias penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari akan adanya kekurangan dalam penulisan skripsi ini, maka segala kritik maupun saran yang bersifat membangun akan penulis terima dengan senang hati.

Akhir kata penulis berharap semoga skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang membutuhkan.

Semarang, 24 November 2016

Penulis



DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|---------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| PERNYATAAN | ii |
| HALAMAN PENGESAHAN | iii |
| ABSTRAK | iv |
| KATA PENGANTAR | v |
| DAFTAR ISI | vii |
| DAFTAR TABEL | ix |
| DAFTAR GAMBAR | x |
| DAFTAR LAMPIRAN | xi |
| BAB I PENDAHULUAN | |
| A. Latar Belakang | 1 |
| B. Rumusan Masalah | 3 |
| C. Penegasan Istilah | 4 |
| D. Tujuan Penelitian | 5 |
| E. Manfaat Penelitian | 5 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA DAN HIPOTESIS | |
| A. Tinjauan Pustaka | 6 |
| 1. Kandungan Senyawa Kulit Buah Rambutan | 6 |
| 2. Kandungan Asap Rokok | 7 |
| 3. Sistem Reproduksi Tikus Jantan | 10 |
| 4. Mekanisme Asap Rokok Mempengaruhi Kualitas Sperma | 13 |
| 5. Mekanisme Senyawa Antioksidan terhadap Radikal Bebas | 15 |
| B. Kerangka Berfikir | 17 |
| C. Hipotesis | 18 |
| BAB III METODE PENELITIAN | |
| A. Lokasi dan Waktu Penelitian | 19 |
| B. Populasi dan Sampel | 19 |
| C. Variabel Penelitian | 19 |
| D. Alat dan Bahan Penelitian | 20 |

| | |
|---|-----------|
| E. Rancangan Penelitian | 20 |
| F. Prosedur Penelitian | 21 |
| G. Metode Pengumpulan Data | 23 |
| H. Analisis Data | 25 |
| BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN | |
| A. Hasil Penelitian | 26 |
| B. Pembahasan | 32 |
| BAB V SIMPULAN DAN SARAN | |
| A. Simpulan | 40 |
| B. Saran | 40 |
| DAFTAR PUSTAKA | 41 |
| LAMPIRAN | 46 |



DAFTAR TABEL

| Tabel | Halaman |
|---|---------|
| 1. Unsur-unsur pokok yang terkandung dalam asap rokok | 9 |
| 2. Alat dan bahan penelitian | 20 |
| 3. Kelompok perlakuan dalam penelitian pengaruh ekstrak kulit buah rambutan terhadap kualitas sperma tikus yang terpapar asap rokok .. | 21 |
| 4. Hasil ANAVA satu arah dan uji BNT terhadap jumlah sperma yang dipapar asap rokok dan diberi ekstrak kulit buah rambutan | 27 |
| 5. Hasil ANAVA satu arah dan uji BNT terhadap jumlah sperma motil yang dipapar asap rokok dan diberi ekstrak kulit buah rambutan | 28 |
| 6. Hasil ANAVA satu arah dan uji BNT terhadap viabilitas sperma yang dipapar asap rokok dan diberi ekstrak kulit buah rambutan | 29 |
| 7. Hasil ANAVA satu arah dan uji BNT terhadap jumlah sperma abnormal yang dipapar asap rokok dan diberi ekstrak kulit buah rambutan | 32 |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | Halaman |
|--|---------|
| 1. Kerangka berfikir pengaruh ekstrak kulit buah rambutan terhadap kualitas sperma yang terpapar asap rokok | 17 |
| 2. Rancangan penelitian pengaruh ekstrak kulit buah rambutan terhadap kualitas sperma tikus yang terpapar asap rokok | 23 |
| 3. Hasil pengamatan bentuk-bentuk abnormalitas sperma tikus yang diberi paparan asap rokok dan diberi ekstrak kulit buah rambutan .. | 31 |
| 4. Kualitas sperma tikus yang terpapar asap rokok | 33 |



DAFTAR LAMPIRAN

| Lampiran | Halaman |
|---|---------|
| 1. Rekap pengambilan data jumlah sperma tikus | 47 |
| 2. Perhitungan anava satu arah dan uji BNT untuk jumlah sperma tikus | 48 |
| 3. Rekap pengambilan data jumlah sperma motil tikus | 50 |
| 4. Perhitungan anava satu arah dan uji BNT untuk jumlah sperma motil tikus | 51 |
| 5. Rekap pengambilan data viabilitas sperma tikus | 53 |
| 6. Perhitungan anava satu arah dan uji BNT untuk viabilitas sperma tikus | 54 |
| 7. Rekap pengambilan data jumlah sperma abnormal tikus | 56 |
| 8. Perhitungan anava satu arah dan uji BNT untuk jumlah sperma abnormal tikus | 57 |
| 9. Dokumentasi Penelitian | 59 |

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Rokok merupakan salah satu pembunuh paling berbahaya di dunia. Laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2008 menyatakan bahwa lebih dari lima juta orang meninggal karena penyakit yang disebabkan rokok. Ini berarti setiap satu menit tidak kurang sembilan orang meninggal akibat racun pada rokok atau dalam setiap tujuh detik akan terjadi satu kasus kematian akibat rokok. Jika tidak ada pencegahan yang serius dalam menghambat pertumbuhan rokok, maka setidaknya delapan juta orang akan meninggal akibat rokok pada tahun 2030.

Indonesia menempati posisi ketiga dalam daftar 10 negara dengan jumlah perokok terbesar di dunia setelah China (390 juta) dan India (144 juta). Data statistik di Indonesia memperlihatkan bahwa sebanyak 24,1% remaja pria dan 4,0% anak/remaja wanita adalah perokok sedangkan perokok dikalangan orang dewasa sebanyak 63% pada pria dan 4,5% wanita (Amri 2010).

Asap rokok mengandung komponen-komponen yang beraneka ragam dan kebanyakan bersifat toksik bagi tubuh. Komponen yang dihisap dari asap rokok dapat berupa radikal bebas, nikotin, mutagen atau karsinogen dan konstituen lainnya (Ishlahiyah dan Juniarto 2006). Ada tiga komponen toksik utama yang terdapat dalam asap rokok yaitu karbon monoksida, nikotin dan tar (Batubara *et al.* 2013). Dengan adanya kandungan zat kimia tersebut, maka dapat dipastikan efek rokok sangat merugikan kesehatan. Hal ini bukan saja bagi perokok tapi juga berakibat bagi orang-orang yang tidak merokok namun terkena asapnya (perokok pasif).

Asap rokok dapat menimbulkan gangguan hormonal, spermatogenesis, merusak viabilitas spermatozoa dan menyebabkan adanya bahan toksik pada spermatozoa. Gangguan terhadap sel spermatozoa menyebabkan penurunan kualitas semen dan terjadinya kemandulan. Kemampuan spermatozoa

membuahi sel telur dipengaruhi oleh kualitas dan kuantitas spermatozoa (konsentrasi, motilitas, dan morfologi spermatozoa). Spermatozoa yang kualitasnya rendah tidak dapat membuahi sel telur (Amarudin 2009). Nugraheni *et al.* (2003) juga menyatakan bahwa kandungan tembakau yang ada di dalam asap rokok juga dapat menurunkan kualitas spermatogenesis mencit (*Mus musculus* L.) yang meliputi jumlah sel spermatogonia, spermatosit primer, spermatid dan lapisan sel serta menurunkan kualitas spermatozoa yang meliputi viabilitas dan kecepatan gerak.

Bidang kesehatan reproduksi mulai memfokuskan perhatian terhadap penelitian tentang *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang menjadi salah satu mediator terjadinya infertilitas. Produksi ROS akan meningkat dengan adanya pengaruh dari lingkungan dan faktor gaya hidup seperti polusi udara dan merokok. *Polynuclear Aromatic Hydrogen* (PAH) yang terkandung dalam asap rokok dapat menyebabkan atrofi testis, menghambat spermatogenesis, dan merusak morfologi spermatozoa, sedangkan paparan nikotin menyebabkan penurunan kadar hormon testosteron melalui mekanisme penghambatan fungsi sel Leydig yang berfungsi sebagai sekretor hormon testosteron. Nikotin juga dapat mempengaruhi kerja sistem saraf pusat dengan cara menghambat kerja *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH), sehingga pembentukan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) dan Luteinizing hormone (LH) terhambat. Terhambatnya pembentukan FSH dan LH akan mengakibatkan spermatogenesis berjalan tidak normal (Musfiroh *et al.* 2012).

Berdasarkan hasil penelitian Batubara *et al.* (2013) menyatakan bahwa semakin banyak jumlah paparan yang diberikan maka semakin menurunkan kualitas spermatozoa mencit yang meliputi konsentrasi, motilitas, dan morfologi. Efek negatif atau penurunan kualitas spermatozoa ini diduga disebabkan oleh kandungan zat kimia yang terdapat dalam asap rokok yang dapat menimbulkan peningkatan produksi radikal bebas sehingga mencetuskan keadaan yang disebut stres oksidatif. Perlawanan utama terhadap stres oksidatif ini dapat dilakukan dengan pemberian antioksidan. Antioksidan adalah suatu senyawa yang mampu melindungi jaringan dari kerusakan akibat oksidasi.

Kulit buah rambutan diketahui mengandung beberapa senyawa antioksidan. Senyawa antioksidan dalam buah dan kulit buah rambutan lebih banyak dalam bentuk senyawa steroid, terpenoid, tannin, saponin, fenolik dan flavonoid, dengan kandungan tertinggi adalah senyawa golongan fenolik (Thitilertdecha *et al.* 2008). Fenolik yang terkandung dalam kulit buah rambutan memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Menurut Thitilertdecha *et al.* (2010), kulit buah rambutan mengandung senyawa fenolik dalam bentuk polifenol dengan komponen utama asam ellagat, geraniin dan coralignin.

Kandungan kulit buah rambutan yang berperan sebagai antioksidan yaitu flavonoid dan tanin. Flavonoid yang terdapat pada ekstrak kulit buah rambutan diduga dapat menghambat proses terjadinya peroksidasi lipid pada tahap inisiasi, sehingga radikal bebas tidak dapat berkembang menjadi radikal bebas yang baru (Murray 2009). Flavonoid ini diduga berpotensi mengendalikan dan mengurangi peroksidase lipid melalui mekanisme antioksidan pemutus rantai dengan menangkap radikal $ROO\cdot$. Flavonoid dapat memberikan donor H^+ dan berikatan dengan radikal $ROO\cdot$ sehingga radikal ini dapat bersifat stabil.

Penelitian secara ilmiah mengenai aktivitas antioksidan dari kulit buah rambutan yang tumbuh di Indonesia hingga saat ini belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak kulit buah rambutan terhadap kualitas sperma tikus yang terpapar asap rokok.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan permasalahannya adalah:

1. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak kulit buah rambutan terhadap kualitas sperma tikus jantan yang terpapar asap rokok?
2. Pada dosis berapa pemberian ekstrak kulit buah rambutan yang paling optimal untuk meningkatkan kualitas sperma tikus jantan yang terpapar asap rokok?

C. Penegasan Istilah

1. Ekstrak Kulit Buah Rambutan

Ekstrak kulit buah rambutan merupakan zat yang dimurnikan dari kulit buah rambutan. Dalam penelitian ini kulit buah rambutan dibuat dengan cara maserasi (perendaman) menggunakan pelarut metanol. Hasil akhir ekstrak berupa larutan.

2. Kualitas Sperma

Kualitas sperma yaitu salah satu indikator yang digunakan untuk mengetahui tingkat kesuburan dan kondisi normal sperma yang mampu untuk membuahi sel telur atau ovum. Parameter kualitas sperma yang diamati adalah jumlah sperma, jumlah sperma motil, viabilitas sperma (jumlah sperma yang bertahan hidup), dan jumlah sperma abnormal.

- a. Jumlah sperma yaitu semua sperma yang teramati dan terhitung di bilik hitung Neubauer.
- b. Jumlah sperma motil yaitu semua sperma yang teramati dan terhitung di bawah mikroskop dengan kategori sperma yang motil/progress (sperma yang bergerak cepat maupun lambat dan berpindah tempat).
- c. Viabilitas (jumlah sperma yang bertahan hidup) sperma yaitu semua sperma yang teramati dan terhitung dalam preparat apus dengan kategori sperma yang hidup (sperma yang tidak berwarna) dan sperma yang mati (sperma yang berwarna).
- d. Jumlah sperma abnormal yaitu semua sperma yang teramati dan terhitung dalam preparat apus yang memiliki morfologi yang tidak normal (kepala dua, kepala besar, ekor keriting, ekor pendek, dsb).

3. Asap Rokok

Asap rokok merupakan hasil pembakaran rokok yang tidak sempurna dengan kandungan nikotin sebagai senyawa utama. Rokok yang digunakan dalam penelitian ini adalah jenis rokok kretek sebanyak 3 batang/hari/ekor di dalam *smoking chamber*.

D. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit buah rambutan terhadap kualitas sperma tikus wistar jantan yang terkena paparan asap rokok.
2. Mengetahui dosis ekstrak kulit buah rambutan yang paling optimal dalam meningkatkan kualitas sperma tikus wistar jantan yang terkena paparan asap rokok.

E. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah:

1. Menambah pengetahuan masyarakat tentang bahaya asap rokok terhadap tubuh terutama kualitas sperma.
2. Memberikan informasi tentang penggunaan kulit buah rambutan sebagai bahan antioksidan terhadap pengaruh asap rokok.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA DAN HIPOTESIS

A. Tinjauan Pustaka

1. Kandungan Senyawa Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappacheum*)

Nephelium lappaceum L. atau lebih dikenal dengan rambutan merupakan buah tropis yang tersebar di Asia Tenggara. Pertumbuhan rambutan sangat dipengaruhi oleh iklim, terutama ketersediaan air dan suhu. Intensitas curah hujan berkisar antara 1.500 – 2.500 mm/tahun dan merata sepanjang tahun. Suhu optimal bagi pertumbuhan rambutan adalah 25° C pada siang hari.

Rambutan mempunyai tinggi antara 15-25 m, ranting bercabang-cabang, dan daunnya berwarna hijau. Buah berbentuk bulat lonjong, panjang 3-5 cm dengan duri temple (rambut) lemas sampai kaku. Kulit buah berwarna hijau, dan menjadi kuning atau merah kalau sudah masak. Dinding buah tebal. Biji berbentuk elips, terbungkus daging buah berwarna putih transparan yang dapat dimakan dan banyak mengandung air. Rasanya bervariasi dari masam sampai manis dan kulit biji tipis berkayu.

Buah Rambutan merupakan buah yang banyak dikonsumsi oleh masyarakat sekitar secara langsung maupun diolah terlebih dahulu. Buah rambutan mengandung karbohidrat, protein, kalsium, vitamin C (Dalimartha 2005), zat besi, fosfor dan lemak (Hariana 2006). Kulit buah mengandung tanin dan saponin. Biji mengandung lemak dan polifenol. Daun mengandung tanin dan saponin. Kulit batang mengandung tanin, saponin, flavonida, *pectic substance*, dan zat besi.

Kulit buah rambutan memiliki kandungan antioksidan yang tinggi, namun belum banyak dimanfaatkan dan hanya dianggap sebagai limbah. Kulit buah rambutan (*Nephelium lappceum*) mengandung flavonoid, tanin dan saponin (Dalimartha 2005) dan senyawa polifenol yang berfungsi sebagai antioksidan dan aktifitas antibakteri.

Berdasarkan penelitian Thitilertdecha *et al.* (2010), komponen fenolik dari kulit buah rambutan antara lain berupa geraniin, corilagin, yang keduanya merupakan golongan flavonoid, dan asam elagat dari golongan tanin. Ekstrak kulit buah rambutan mempunyai IC50 sebesar 20, 39 µg/dl artinya dengan 20, 39 µg/dl dapat menekan 50% radikal bebas DPPH (Wulandari dan Lestari, 2012).

Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah rambutan terbukti tidak toksik terhadap sel endotel melalui uji toksisitas (Papoutsis *et al.* 2005; Lin *et al.* 2005; Lestari *et al.* 2012). Penelitian terhadap aktivitas antioksidan ekstrak metanol kulit buah rambutan (*N. lappaceum* L.) menggunakan DPPH (1,1 difenil-2-pikrilhidrazil) yang diukur secara metode spektrofotometri UV/Vis yang menunjukkan bahwa ekstrak metanol kulit buah rambutan (*N. lappaceum* L.) memiliki aktivitas penghambatan terhadap radikal bebas. Nilai IC50 yang diperoleh adalah sebesar 6,028 µg/ml (Sukmayanti 2010).

2. Kandungan Asap Rokok

Rokok merupakan salah satu olahan tembakau dengan menggunakan bahan ataupun tanpa bahan tambahan. Rokok dengan bahan tambahan berupa cengkeh disebut rokok kretek, sedangkan rokok tanpa bahan tambahan cengkeh disebut sebagai rokok putih. Selain salah satu olahan tembakau, rokok juga merupakan salah satu zat adiktif yang bila digunakan dapat mengakibatkan bahaya kesehatan bagi individu dan masyarakat.

Rokok menggunakan tembakau sebagai bahan utama dan ditambah berbagai senyawa kimia lainnya untuk memberikan rasa tertentu. Komponen terpenting dalam tembakau adalah nikotin yang merupakan alkaloid alam (1 metil-2 {3piridil} pirolidin) berbentuk cairan, tidak berwarna dan merupakan suatu basa lemah yang mudah menguap serta dapat melewati sawar darah otak (Tanuwihardja dan Susanto 2012). Kadar

nikotin dalam tembakau hanya berkisar 1-2%, memiliki sifat toksik dan sangat menimbulkan ketergantungan psikis (Susanna *et al.* 2003).

Nikotin dapat diserap dari jalan napas, rongga mulut dan kulit. Metabolisme nikotin terutama di hati dan dapat juga dimetabolisme di paru dan ginjal. Nikotin yang masuk per-oral akan diabsorpsi sedikit di lambung karena sifatnya sebagai basa kuat, namun absorpsi di usus cukup untuk menyebabkan keracunan. Nikotin yang diinhalasi dimetabolisme di paru dan dapat mencapai otak hanya dalam waktu 6 detik.

Menurut Tanuwihardja dan Susanto (2012), sebuah rokok tembakau yang dibakar dapat mengeluarkan sekitar 4000 senyawa kimia, 50 senyawa diantaranya dikenal sebagai karsinogen dan sekitar 400 senyawa lainnya termasuk golongan racun, seperti tar, karbon monoksida, formaldehid, amonia, hidrogen sianida dan *dichloro diphenyl trichloroethane* (DDT). Namun terdapat tiga komponen toksik utama yang terdapat dalam asap rokok, yaitu karbonmonoksida, nikotin, dan tar.

Karbon monoksida merupakan gas racun yang tidak berwarna dan tidak berbau. Karbon monoksida dapat menyebabkan berkurangnya pengiriman dan pemanfaatan oksigen pada jaringan tubuh. Nikotin merupakan senyawa yang diserap ke dalam sistem pembuluh darah melalui paru-paru dan selanjutnya disirkulasikan ke otak dalam waktu yang sangat cepat serta dapat menyebabkan penurunan kadar hormon testosteron. Tar merupakan bahan karsinogenik yang tidak sederhana, tetapi merupakan campuran yang sangat kompleks yang dapat menyebabkan berbagai penyakit diantaranya kanker, penyakit jantung, bronchitis, gangguan kehamilan, dan impotensi (Batubara *et al.* 2013).

Asap rokok merupakan hasil pembakaran tidak sempurna dari rokok. Asap rokok adalah salah satu sumber pencemaran udara. Asap rokok yang dihirup oleh perokok aktif maupun perokok pasif, mengandung komponen gas dan partikel. Komponen gas terdiri dari nitrogen dan senyawa hidrokarbon, sedangkan komponen partikel

beberapa diantaranya terdiri dari tar, nikotin, benzopiren, fenol dan cadmium.

Berdasarkan klasifikasi karsinogen yang dikeluarkan oleh Environmental Protection Agency (EPA), asap rokok merupakan karsinogen peyebab kanker paru-paru. Penelitian membuktikan bahwa asap rokok terdiri dari asap rokok utama (*mainstream smoke*) yaitu asap dari ujung filter yang dihisap ke dalam mulut dan paru-paru dan asap rokok samping (*sidestream smoke*) yaitu asap dari ujung rokok. Asap rokok samping memegang peranan utama pada pencemaran udara yang disebabkan asap rokok.

Tabel 1. Unsur-unsur pokok yang terkandung dalam asap rokok

| Senyawa | Pengaruh |
|----------------------------------|---|
| Fase Partikel | |
| Tar | Mutagenik/karsinogenik |
| Nikotin | Stimulator/depressor parasimpatik, kokarsinogen |
| Hidrokarbon aromatik polinuklear | Mutagenik/karsinogenik |
| Fenol | Iritan, mutagenik/karsinogenik |
| Kresol | Iritan, mutagenik/karsinogenik |
| β -Naftilamin | Mutagenik/karsinogenik |
| Benzo(a)piren | Mutagenik/karsinogenik |
| Logam renik | Mutagenik/karsinogenik |
| Katekol | Mutagenik/karsinogenik |
| Indol | Mempercepat tumor |
| Karbazol | Mempercepat tumor |
| Fase Gas | |
| Karbon monoksida | Pengurangan transfer dan pemakaian oksigen |
| Oksida dari nitrogen | Iritan, pro-inflamasi, siliotoksik |
| Asetaldehid | Iritan, pro-inflamasi, siliotoksik |
| Asam hidrosianat | Iritan, pro-inflamasi, siliotoksik |
| Akrolein | Iritan, pro-inflamasi, siliotoksik |
| Amonia | Iritan, pro-inflamasi, siliotoksik |
| Formaldehid | Iritan, pro-inflamasi, siliotoksik |
| Nitrosamin | Mutagenik/karsinogenik |
| Hidrozin | Mutagenik/karsinogenik |
| Vinil klorida | Mutagenik/karsinogenik |

(Purnamasari 2006).

Berdasarkan Tabel 1 mengenai efek bahan kimia yang terkandung dalam asap rokok terhadap sistem reproduksi oleh Bizzarro *et al.* (2003) menunjukkan adanya gangguan spermatogenesis. Asap rokok menyebabkan terganggunya spermatogenesis dalam tubulus Seminiferus. FSH, testosteron dan LH adalah hormon yang berperan penting dalam spermatogenesis. Yardimci (1997) dan Yamamoto (1999) menyatakan bahwa asap rokok menyebabkan terjadinya penurunan kadar hormon testosteron. Nikotin mempengaruhi kerja sistem saraf pusat dengan cara menghambat kerja GnRH sehingga pembentukan FSH dan LH terhambat. Dengan terhambatnya pembentukan FSH dan LH maka spermatogenesis berjalan tidak normal.

3. Sistem Reproduksi Tikus Jantan

Spermatogenesis merupakan proses perkembangan sel-sel spermatogenik, terdiri dari 3 tahap yaitu spermatositogenesis atau proliferasi, meiosis dan spermiogenesis (Gupta *et al.* 2005). Spermatositogenesis merupakan proliferasi sel induk spermatogonia yang membelah secara mitosis menghasilkan spermatosit primer. Spermatosit primer mengalami pembelahan meiosis I menjadi spermatosit sekunder. Pembelahan meiosis I terdiri dari profase, metafase, anafase dan telofase. Profase dari spermatosit primer dibedakan menjadi leptoten, zigoten, pakiten, diploten dan diakinesis. Spermatosit pakiten merupakan sel yang mudah diamati karena memiliki kromatid tebal, memendek, dan ukuran relatif besar dibandingkan sel spermatogenik lainnya. Pada pembelahan meiosis II spermatosit sekunder membelah menjadi spermatid (Hafez 2000). Spermatid mengalami perubahan morfologi dari bentuk bulat menjadi oval dan berekor yaitu spermatozoa melalui proses spermiogenesis (Pineda & Faulkner 2003).

Berlangsungnya spermatogenesis pada tubulus seminiferus melibatkan poros hipotalamus, hipofisis dan testis. *Gonadotropin Releasing Hormon* (GnRH) hipotalamus merangsang hipofisis anterior

untuk mensekresikan *Luteinizing Hormon* (LH) dan *Follicle Stimulating Hormon* (FSH). LH mempengaruhi spermatogenesis melalui testosteron yang dihasilkan oleh sel Leydig. FSH berpengaruh langsung terhadap sel sertoli dalam tubulus seminiferus. FSH meningkatkan sintesis protein pengikat hormon *androgen binding protein* (ABP). ABP merupakan glikoprotein yang mengikat testosteron. ABP disekresikan ke dalam lumen tubulus seminiferus dan dalam proses ini testosteron yang dihasilkan oleh sel Leydig diangkut dengan konsentrasi yang tinggi ke tubulus seminiferus (Mc Lachland *et al.* 1996).

Ilyas (2007) melaporkan bahwa kepala spermatozoa berasal dari kondensasi nukleus spermatid. Kondensasi tersebut meliputi perubahan-perubahan kromatid menjadi lebih ringkas, pematapan membran luar menjadi kuat dan pembentukan akrosom. Akrosom merupakan suatu kantung kecil yang mengandung enzim–enzim yang sangat penting untuk menembus dinding sel telur pada saat pembuahan. Enzim *hialuronidase* berfungsi membuka dinding luar telur. Bagian leher spermatozoa merupakan bagian yang menghubungkan kepala dan ekor.

Kepala spermatozoa terdiri atas sel berinti padat dengan sedikit sitoplasma dan lapisan membran sel di sekitar permukaannya. Di bagian luar, dua pertiga anterior terdapat selubung tebal disebut akrosom yang terutama dibentuk oleh badan Golgi. Selubung ini mengandung sejumlah enzim serupa dengan enzim yang ditemukan pada lisosom sel-sel tertentu, termasuk *hialuronidase*, dimana selubung tersebut dapat mencerna filamen proteoglikan dari jaringan, dan enzim proteolitik yang sangat kuat. Enzim–enzim tersebut mempunyai peranan penting yang memungkinkan sperma dapat membuahi ovum. Ekor spermatozoa, yang disebut flagellum, memiliki 3 komponen utama yaitu rangka pusat, membran sel, dan sekelompok mitokondria yang terdapat pada proximal (Guyton dan Hall 2005).

Bagian ekor spermatozoa terdiri dari leher (*neck piece*), pangkal (*middle piece*), ekor utama (*principal piece*), dan ujung ekor (*end piece*)

(Schatten dan Constantinescu 2007). Pada bagian pangkal (*middle piece*) terdapat mitokondria yang berfungsi dalam metabolisme spermatozoa untuk menghasilkan energi berupa ATP (*Adenosin Tri Phosphate*) melalui proses respirasi. Bagian ujung (*end piece*) berfungsi sebagai alat mekanik untuk pergerakan spermatozoa.

Bentuk spermatozoa abnormal dapat diklasifikasikan berdasarkan bentuk kepala dan ekornya. Menurut Hayati *et al.* (2006), sperma tikus abnormal terdiri dari bentuk kepala seperti pisang, tidak beraturan (*amorphous*), terlalu membengkok dan lipatan ekor yang abnormal.

Penilaian kualitas spermatozoa meliputi motilitas, viabilitas, abnormalitas primer, dan gerakan massa spermatozoa. Menurut Toelihere (2003), penilaian motilitas spermatozoa dilakukan dengan pemberian nilai 0-5. Nilai 0 diberikan bila spermatozoa imotil atau tidak bergerak. Nilai 1 bila gerakan berputar di tempat. Nilai 2 bila gerakan spermatozoa berayun atau melingkar (kurang dari 50% bergerak progresif dan tidak ada gelombang). Nilai 3 bila spermatozoa bergerak progresif dan menghasilkan gerakan massa (50-80%). Nilai 4 bila gerakan progresif, gesit dan segera membentuk gelombang dengan 90% sperma motil. Nilai 5 bila gerakan spermatozoa terjadi sangat progresif, gelombang sangat cepat dan spermatozoa menunjukkan 100% motil aktif. Perhitungan motilitas dapat juga dilakukan dengan menaksir spermatozoa yang bergerak progresif (maju) dari keseluruhan lapangan pandang yaitu dengan cara mengalikan daerah taksir dengan 100% (Partodiharjo 1992).

Abnormalitas bentuk spermatozoa meliputi kelainan pada kepala, badan dan ekor spermatozoa (Toelihere 2003). Abnormalitas spermatozoa dibedakan menjadi abnormalitas primer dan sekunder. Bentuk abnormalitas primer berasal dari gangguan pada testis dan abnormalitas sekunder berasal dari kesalahan perlakuan setelah semen dikeluarkan dari testis (karena guncangan yang keras, dikeringkan terlalu cepat, dipanaskan terlalu tinggi, atau kesalahan dalam membuat preparat ulas). Abnormalitas spermatozoa primer meliputi kepala kecil, besar, miring, bulat, kepala dua,

ekor dua, akrosom salah bentuk, dan leher besar, sedangkan abnormalitas sekunder meliputi leher patah, leher ekor kusut, ekor patah, ekor bergulung dan kepala terpisah dari leher (Partodiharjo 1992). Toelihere (2003) menambahkan spermatozoa yang mengalami kelainan morfologi (abnormalitas) kurang dari 20% masih dianggap normal.

Kelainan spermatogenesis dipengaruhi oleh faktor endogen dan eksogen. Faktor endogen meliputi hormonal, psikologis, dan genetik. Faktor eksogen dapat berupa bahan kimia, obat-obatan, logam berat, suhu, radiasi sinar X, getaran ultrasonik, vitamin, gizi, trauma dan peradangan (Gupta *et al.* 2005).

4. Mekanisme Asap Rokok Mempengaruhi Kualitas Spermatozoa

Rokok berpengaruh kepada kualitas dan kuantitas sperma. Pada kasus-kasus infertilitas, hasil analisis semen menunjukkan bahwa infertilitas banyak disebabkan oleh kelainan konsentrasi, disusul dengan kelainan morfologi dan motilitas dari sperma (Saleh *et al.* 2003). Asap rokok yang dihirup seseorang mengandung komponen gas dan partikel. Komponen gas dan partikel ini sangat berpotensi untuk menimbulkan radikal bebas. Radikal bebas adalah molekul yang mempunyai atom dengan elektron yang tidak berpasangan. Radikal bebas tidak stabil dan mempunyai reaktivitas yang tinggi. Reaktivitasnya dapat merusak tipe makromolekul seluler termasuk karbohidrat, protein, lipid dan asam nukleat. Sebuah studi menyatakan bahwa kandungan asap rokok meningkatkan ROS dan menurunkan antioksidan di cairan semen (Saleh *et al.* 2003) sehingga lebih rentan mengalami infertilitas karena meningkatnya produksi radikal bebas di dalam sperma, menyebabkan kerusakan DNA dan apoptosis sel sperma (Vine *et al.* 1996).

Radikal bebas yang berasal dari partikel gas rokok juga menyebabkan terjadinya aglutinasi sperma sehingga berakibat terhadap menurunnya motilitas sperma (Argawal *et al.* 2003). Menurunnya jumlah morfologi spermatozoa yang normal diduga disebabkan oleh produksi

ROS yang berlebihan yang dihasilkan dari produk metabolisme yang terjadi secara alamiah dan berbahaya bagi kelangsungan sel. ROS dapat menyebabkan terjadinya peroksida lipid pada membran plasma spermatozoa yang dapat menimbulkan kegagalan fungsi spermatozoa yaitu hilangnya kemampuan fertilisasi (Ochendorf dan Podda 1999). Terjadinya kerusakan pada membran spermatozoa menyebabkan gangguan pada spermatozoa itu sendiri.

Membran plasma yang rusak menyebabkan meningkatnya permeabilitas membran sel pada kepala spermatozoa sehingga banyak senyawa-senyawa yang tidak diinginkan dapat dengan mudah masuk ke dalam sel. Hal ini mengakibatkan terjadinya perubahan berupa pembengkakan dan perusakan bagian kepala spermatozoa sehingga menyebabkan kerusakan membran akrosom yang terletak di bagian anterior kepala spermatozoa. Membran akrosom yang telah hancur menyebabkan enzim-enzim hidrolitik yang terkandung di dalam akrosom keluar sehingga tudung akrosom yang dimiliki spermatozoa tersebut menjadi tidak utuh. Hal inilah yang menurunkan jumlah spermatozoa yang memiliki tudung akrosom utuh setelah paparan asap rokok sehingga morfologi sperma menjadi abnormal.

Polynuclear Aromatic Hydrogen (PAH) yang terkandung dalam asap rokok dapat menyebabkan penghambat spermatogenesis dan merusak morfologi spermatozoa, sedangkan paparan nikotin menyebabkan penurunan kadar hormon testosteron melalui mekanisme penghambatan fungsi sel Leydig yang berfungsi sebagai sekretor hormon testosteron. Nikotin juga dapat mempengaruhi kerja sistem saraf pusat dengan cara menghambat kerja *Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)*, sehingga pembentukan *Follicle Stimulating Hormone (FSH)* dan Luteinizing hormone (LH) terhambat. Terhambatnya pembentukan FSH dan LH akan mengakibatkan spermatogenesis berjalan tidak normal (Musfiroh *et al.* 2012).

5. Mekanisme Senyawa Antioksidan terhadap Radikal Bebas

Antioksidan adalah substansi yang diperlukan tubuh untuk menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas terhadap sel normal protein dan lemak. Antioksidan menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas yang dapat menimbulkan stress oksidatif. Antioksidan yang dikenal ada yang berupa enzim dan ada yang berupa mikronutrien. Enzim antioksidan dibentuk dalam tubuh yaitu *super oksida dismutase* (SOD), *glutation peroksida*, *katalase* dan *glutation reduktase*. Sedangkan antioksidan yang berupa mikronutrien dikenal tiga yang utama yaitu *b-karoten*, *vitamin C* dan *vitamin E*. *B-karoten* merupakan *scavengers* (pemulung) oksigen tunggal, *vitamin C* pemulung superoksida dan radikal bebas yang lain, sedangkan *vitamin E* merupakan pemutus rantai peroksida lemak pada membran dan *Low Density Lipoprotein* (Hariyatmi 2004).

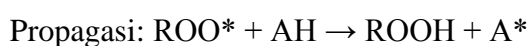
Mekanisme kerja antioksidan seluler adalah sebagai berikut:

- a. Berinteraksi langsung dengan oksidan, radikal bebas atau oksigen tunggal
- b. Mencegah pembentukan jenis oksigen reaktif
- c. Mengubah jenis oksigen reaktif menjadi kurang toksik
- d. Mencegah kemampuan oksigen reaktif
- e. Memperbaiki kerusakan yang timbul

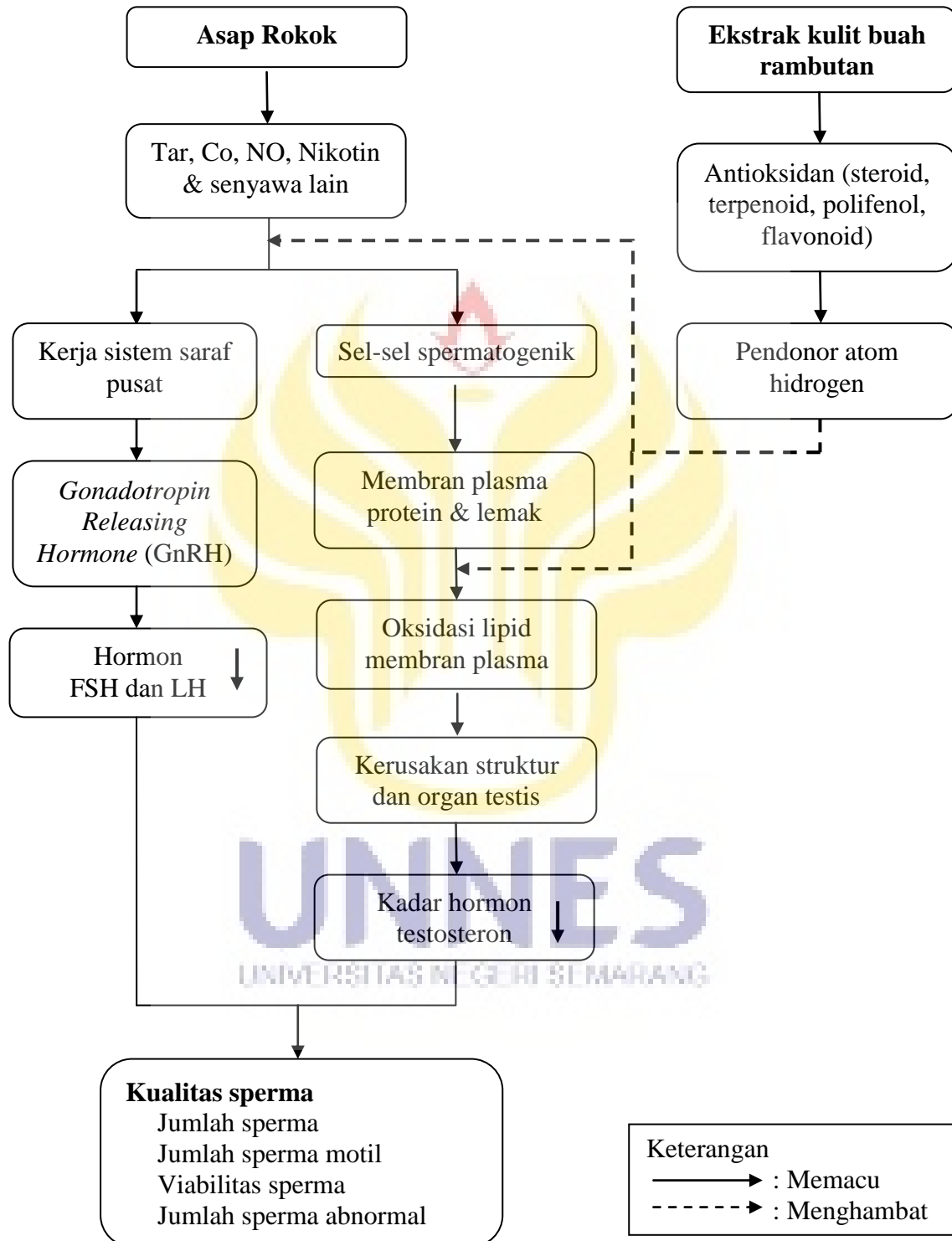
Vitamin C adalah nutrient dan vitamin yang larut dalam air dan penting untuk kehidupan serta untuk menjaga kesehatan. *Vitamin C* dikenal sebagai antioksidan terlarut dalam air dan juga secara efektif mampu memungut formasi ROS dan radikal bebas (Frei 1994). Sebagai zat penyapu radikal bebas, *vitamin C* dapat langsung bereaksi dengan anion superoksida, radikal hidroksil, oksigen singlet dan lipid peroksida. Sebagai reduktor asam askorbat akan mendonorkan satu elektron membentuk semidehidroaskorbat yang tidak bersifat reaktif dan

selanjutnya mengalami reaksi disproporsionasi membentuk dehidroaskorbat yang bersifat tidak stabil. Dehidroaskorbat akan terdegradasi membentuk asam oksalat dan asam treonat. Oleh karena kemampuan vitamin C sebagai penghambat radikal bebas maka peranannya sangat penting dalam menjaga integritas membran sel (Suhartono *et al.* 2007). Asam askorbat dengan cepat mengeliminasi oksigen radikal dan mencegah proses oksidatif (Pavlovic *et al.* 2005).

Kandungan kulit buah rambutan yang berperan sebagai antioksidan yaitu flavonoid dan tanin. Flavonoid yang terdapat pada ekstrak kulit buah rambutan diduga dapat menghambat proses terjadinya peroksidasi lipid pada tahap inisiasi, sehingga radikal bebas tidak dapat berkembang menjadi radikal bebas yang baru (Murray, 2009). Flavonoid dapat memberikan atom hidrogen secara cepat ke radikal lipida (R^* , ROO^*) atau mengubahnya ke bentuk lebih stabil. Penambahan antioksidan (AH) primer dengan konsentrasi rendah pada lipida dapat menghambat atau mencegah reaksi autooksidasi lemak dan minyak. Penambahan tersebut dapat menghalangi reaksi oksidasi pada tahap inisiasi maupun propagasi. Turunan radikal antioksidan (A^*) tersebut memiliki keadaan lebih stabil dibanding radikal lipida. Radikal-radikal antioksidan (A^*) yang terbentuk pada reaksi tersebut relatif stabil dan tidak mempunyai cukup energi untuk dapat bereaksi dengan molekul lipida lain membentuk radikal lipida baru (Gordon, 1990). Flavonoid ini diduga berpotensi mengendalikan dan mengurangi peroksidase lipid melalui mekanisme antioksidan pemutus rantai dengan menangkap radikal $ROO\cdot$. Flavonoid dapat memberikan donor H^+ dan berikatan dengan radikal $ROO\cdot$ sehingga radikal ini dapat bersifat stabil. Kestabilan ini menyebabkan terhentinya reaksi berantai peroksidase lipid. Reaksi penghambatan tertera sebagai berikut:



B. Kerangka Berfikir



Gambar 1. Kerangka berfikir pengaruh ekstrak kulit buah rambutan terhadap kualitas sperma yang terpapar asap rokok.

C. Hipotesis

Pemberian ekstrak kulit buah rambutan berpengaruh dalam meningkatkan kualitas sperma tikus akibat paparan asap rokok.



BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan maka dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak kulit buah rambutan berpengaruh dalam meningkatkan kualitas sperma tikus yang telah dipapar asap rokok. Dosis ekstrak kulit buah rambutan yang paling optimal adalah 45 mg/kg BB/hari.

B. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan:

1. Variasi lamanya pemaparan asap rokok serta variasi jenis rokok yang digunakan.
2. Dosis ekstrak kulit buah rambutan yang lebih bervariasi, agar mendapatkan pengaruh dosis yang optimal dalam peningkatan kualitas sperma tikus sampai ambang normal.



DAFTAR PUSTAKA

- Adyttia A, Eka KU & Sri W. 2014. Efek Ekstrak Etanol Daun *Premna cordifolia* terhadap Malondialdehida Tikus yang Dipapar Asap Rokok. *Jurnal Pharm Sci Res*, Vol. 1 No. 2.
- Argawal A, Saleh RA & Bedaiwy MA. 2003. Role of Reactive Oxygen Species in The Pathophysiologi of Human Reproduction. *J. Fertil Steril*, 79:829-843.
- Amarudin. 2009. Hubungan Antara Infertilitas dengan Kualitas Spermatozoa pada Pria di Jakrta. *Skripsi*. Jakarta: Universitas Respati Indonesia.
- Amri F. 2010. Faktor yang Berhubungan dengan Perilaku Merokok pada Siswa Sekolah Menengah Atas di Kota Bau-bau Provinsi Sulawesi Tenggara Tahun 2010. (*Skripsi*). Makassar: Bagian Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.
- Anita N. 2004. Perubahan Sebaran Stadia Epitel Seminiferus, Penurunan Jumlah Sel-sel Spermatogenik dan Kadar Hormon Testosteron Total Mencit (*Mus musculus* L) Galur DDY Yang Diberi Asap Rokok Kretek. *Tesis*. Program Pasca Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Batubara IVD, Wantouw B & Tendean L. 2013. Pengaruh Paparan Asap Rokok Kretek terhadap Kualitas Spermatozoa Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Jurnal e-Biomedik (eBM)*, Volume 1, Nomor 1, Maret 2013, hlm.330-337.
- Bizarro P, Acevedo S, Nino-Cabrera G, Mussali-Galante P, Pases F, Avilacosta MR & Fortoul TI. 2003. Ultrastructural Modification in the Mitochondrion of Mouse Sertoli Cells After Inhalation of Lead, Cadmium or Lead – Cadmium Mixture. *Reproductive Toxicology* 17 : 561 – 566.
- Dewi AK, Umie L & Sri RL. 2013. The Effect of Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Peel Extract on Lipid Peroxidation in Liver of Obese Rats. Makalah disajikan dalam International Conference Biologi Sciences, di UGM tanggal 20-21 September.
- First NI. 1991. Collection and Preservation of Spermatozoa. *In Methods in Mamalian Embryology*. I.C. Daniel Jr (Ed.). Toppan Company Limited, Japan.
- Frei. 1994. Reactive Oxygen Species And Antioxidant Vitamins : Mechanism of Action. *American Journal Medicine Excerpta Medica Inc*.

- Gordon M. 1990. *The Mechanism of Antioxidant Action in Vitro*. Di dalam: Hudson, B. J. F. (Ed.) *Food Antioxidants*. Elsevier Applied Science. New York. Hal: 1-18.
- Gupta S, Pandey R, Katyai R, Aggarwal HK, Aggarwal RP, & Aggarwal SK. 2005. Lipid peroxide levels and antioxidant status in alcoholic liver disease. *Ind J Clinic Biochem* 20 (1) : 67-71.
- Guyton AC & Hall JE. 2005. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi ke-11*. Jakarta: EGC
- Hafez ESE. 1987. *Human Reproduction, Conception, and Contraception*. 2nd edition. Maryland: Harper and Row Publishers, Inc.
- Hafez ESE. 2000. *Reproduction in Farm Animals*. Ed ke-7. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Harborne.1996. *Metode Fitokimia*. Bandung : Penerbit ITB.
- Hariyatmi. 2004. Kemampuan vitamin E sebagai antioksidan terhadap radikal bebas pada lanjut usia. *Jurnal MIPA 14 (1) Surakarta UMS*.
- Hayati A, Rahmaninta DA, Pidada IB. 2005. Spermatozoa motility and morphological recovery process in mice (*Mus mucus*) after the induction of 2-methoxymethanol. *J of Folia Medica Indonesiana* 41 (2): 90-95
- Ilyas S. 2007. Analysis Of Protein Fas Expression and Caspase 3 Activated At The Supression Phase to Sperm Quantity By Androgen/Progestin Combination. *Jurnal Biologi Sumatera*. 2 (2): 45-47
- Ishlahiyah C & Juniarto AZ. 2006. Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Jumlah Spermatozoa Mencit Jantan Strain Balb/c yang Diberi Paparan Asap Rokok. *Artikel Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang*.
- Lestari SR & Wulandari N. 2012. The Potency of Rambutan (*Nephelium Lappaceum*) Fruit Peel Ethanolic Extract as an Antioxidant Natural Source Based on Viability Endotel Cell. disampaikan dalam Seminar Internasional Lifes Sciences Laboratorium Sentral Ilmu Hayati Universitas Brawijaya, Batu, 16 Juli-19 Juli.
- Lin J, Mary AD, Fera, & Clifton AB, 2005. Green Tea Polyphenol Epigallocatechin Gallate Inhibits Adipogenesis and Induce Apoptosis in 3T3-L1 Adipocyte, *Obesity Research*.

- Lu FC. 1995. Toksikologi Dasar Azas, Organ Sasaran dan Penilaian Resiko. Edisi Kedua. Penerjemah: Nugroho, E. Jakarta: UI
- Mc Lachland RL, Wreford NG, L O'Donnell, DM De Kretser, & DM Robertson. 1996. Endocrine Regulation of Spermatogenesis : Independent Roles for Testosterone and FSH. *Journal of Endocrinology* 148:1-9
- Mellawati J. 1996. Penentuan Kandungan Unsur Beracun dalam Asap Rokok dengan Metode Pengaktifan Neutron. *Presiding Presentasi Ilmiah Keselamatan Radiasi dan Lingkungan, 20-21 Agustus 1996 ISSN : 0854-4085*.
- Murray RK, Granner DK, & Rodwell VW. 2009. *Biokimia Harper, Ed. 27*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Musfiroh M, Rifki M & Noor W. 2012. Pengaruh Minyak *Nigella sativa* Terhadap Kualitas Spermatozoa Tikus Wistar yang Terpapar Asap Rokok. *J Indon Med Assoc*, Volume 62, Nomor: 5.
- Nalbandov, A.V. 1990. Fisiologi Reproduksi Pada Mamalia dan Unggas Penerjemah: Keman, S. Jakarta: UI Press.
- Nugraheni T, Astirin OP & Widiyani T. 2003. Pengaruh Vitamin C terhadap Perbaikan Spermatogenesis dan Kualitas Spermatozoa Mencit (*Mus musculus* L.) setelah Pemberian Ekstrak Tenbakau (*Nicotiana tabacum* L.). *Biofarmasi 1 (1) : 13 – 19 Februari 2001, ISSN : 1693-2242*.
- Ochendorf FR & Podda M. 1999. The Role of Reactive Oxygen Species in Male Fertility. *J. Reproduction Medicine*, 15(6): 393-404.
- Partodiharjo S. 1992. *Ilmu Reproduksi Hewan*. Jakarta : Mutiara Sumber Widya
- Pavlovic V, Cekic S, Rankovic G & Stoiljkovic N. 2005. Antioxidant and Pro-oxidant Effect of Ascorbic Acid. *Acta Medica Medianae* 44 (1) : 65-69.
- Pineda MH & Faulkner LC. 2003. The biology of sex. Di dalam McDonald LE, editor. *Veterinary Endocrinology And Reproduction*. London: Lea & Febiger, hlm: 208-234
- Papoutsis Z, E. Kassi A. Tsiapara N. Fokialakis GPC & P. Moutsatsou. 2005. Evaluation of Estrogenic/Antiestrogenic Activity of Ellagic Acid via the Estrogen Receptor Subtypes ER α and ER β . *J. Agric. Food Chem.* 53:7715-7720.

- Purnamasari Y. 2006. Pengaruh Peraturan Sekolah terhadap Kebiasaan Merokok pada Personalia Sekolah Menengah Pertama di Surakarta. *Tesis*. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Purwaningsih E & Susmiarsih T. 1998. Efek spermatisida ekstrak biji oyong (*Luffa acutangula* Roxb.) terhadap motilitas dan viabilitas spermatozoa in-vitro. *Jurnal Kedokteran Yarsi* 6 (3): 54-65.
- Putra Y. 2014. Pengaruh Rokok terhadap Jumlah Sel Spematozoa Mencit Jantan (*Mus musculus*, Strain jepang). *Jurnal Sainstek Vol. VI No. 1 : 30-42, Juni 2014*.
- Rukmana R & Sugandi S. 1995. *Hama Tanaman dan Teknik Pengendalian*. Jakarta : Bumi Aksara.
- Saleh RA, Agarwal A, Nada EA, El Tonsy MH, Sharma RK & Meter A. 2003. Negative Effects of Increased Sperm DNA Damage in Relation to Seminal Oxidative Stress in Men with Idiopathic and Male Factor Infertility. *J. Fertil Steril*, 79(3): 1597-160.
- Schatten H & Constantinescu GM. 2007. *Comparative Reproductive Biology*. Ames : Blackwell Publishing
- Soehadi K & Arsyad KM. 1983. *Analisis Sperma*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Suhartono E, Fachir H & Setiawan B. 2007. *Kapita Sketsa Biokimia Stress Oksidatif Dasar dan Penyakit*. Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin : Pustaka Benua.
- Sukmayanti. 2010. Uji aktivitas antioksidan pada ekstrak metanol kulit buah rambutan (*Nephelium lappaceum* L). Skripsi. Makassar: Fakultas Farmasi.
- Susanna D, Hartono B & Fauzan H. 2003. Penentuan Kadar Nikotin dalam Asap Rokok. *Makara Kesehatan, Vol. 7 No 2, Desember 2003*.
- Tanuwihardja RK & Susanto AD. 2012. Rokok Elektrik (*Electronic Cigarette*). *J Respir Indo Vol. 32, No. 1, Januari 2012*.
- Thitilertdecha N, Teerawatgulrag A, Rakariyatham N & Kilburn JD. 2010. Identification of Major Phenolic Compounds from *Nephelium lappaceum* L. and their Antioxidant Activities. *Journal Molecules*, 15: 1453-1465.
- Thitilertdecha N, Teerawutgulrag A, & Rakariyatham N. 2008. Antioxidant and Antibacterial Activities of *Nephelium lappaceum* L. extracts., *Food Science and Technology*, Elsevier.

- Toelihere MR. 2003. Fisiologi Reproduksi pada Ternak. Bandung: Angkasa.
- Wulandari N& Lestari SR. 2012. The Potency of Rambutan (*Nephelium lappaceum*) Fruit Peel Ethanolic Extract as an Antioksidat Natural Source Based on Viability Endotel Cell. Makalah disajikan dalam Seminar International Lifes Science, Laboratorium Sentral Ilmu Hayati, Batu, 16-19 Juli.
- Vine MF. 1996. Smoking and Male Reproduction. *International Journal of Andrology*, Departement of Epidemiology, School of Public Health, University of Nort Carolina.
- Yamamoto Y, Isoyama E, Sofikitis N & Miyagawa I. 1998. Effect of Smoking on Testicular Function and Fertilizing Potential in Rats. *J. Urol Res.* 26: 45-48.
- Yapri JC. 2001. Pengaruh Rokok pada Fertilitas Wanita dan Pria. *Jurnal kedokteran dan kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanegara 2001*; 7(2): 105-12.
- Yardimci S, Atan A, Delibasi T, Sunguroglu K & Guven MC. 1997. Long Term effect of Cigarette Smoke Exposure on Plasma Testosteron, Lutenizing Hormone and Follicle Stimulating Hormone Levels in Male Rats. *Br J Urol.* 79 9: 66 – 9.
- Yulianto RA. 2013. Pengaruh Vitamin E terhadap Kualitas Sperma Tikus Putih yang Dipapar Timbal. (*Skripsi*). Semarang: Universitas Negeri Semarang.