

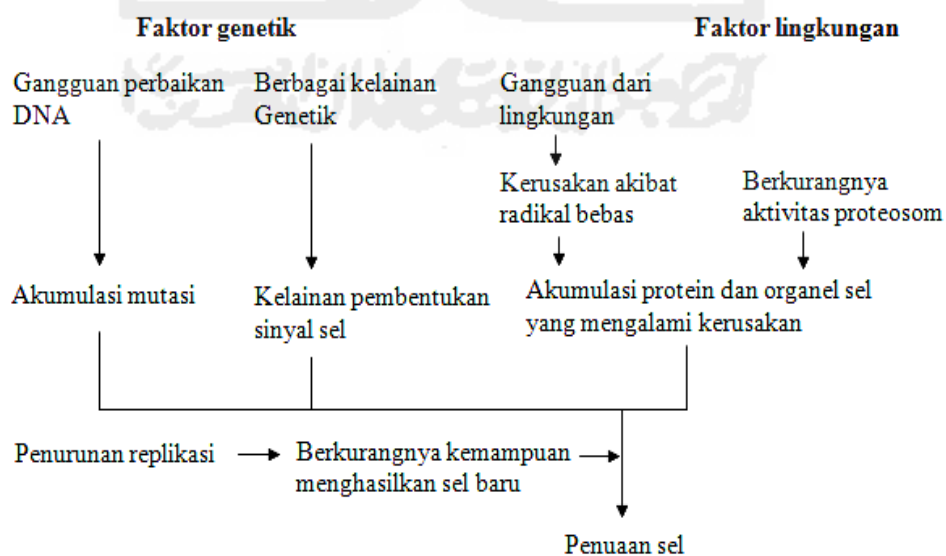
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Proses Penuaan

Penuaan merupakan proses fisiologis dalam tubuh yang akan terjadi seiring dengan peningkatan usia. Penurunan fungsi organ merupakan salah satu bentuk nyata dari proses penuaan. Proses penuaan pada berbagai organ belum tentu sama, seperti halnya proses penuaan yang berbeda pada setiap individu (Navaratnarajah dan Jackson, 2013).

Proses penuaan melibatkan berbagai faktor intrinsik maupun ekstrinsik. Faktor intrinsik merupakan faktor alamiah yang berasal dari dalam diri sendiri seperti genetik, ras, maupun hormonal. Sedangkan faktor ekstrinsik berasal dari luar tubuh. Faktor ini meliputi faktor-faktor lingkungan seperti paparan sinar matahari atau ultraviolet, kelembaban, suhu, serta faktor-faktor lainnya (Vijayprasad *et al.*, 2014). Faktor genetik dapat berupa gangguan perbaikan DNA, yang apabila terakumulasi dapat menyebabkan terjadinya mutasi. Selain itu, akumulasi berbagai kelainan genetik juga dapat menyebabkan kelainan pembentukan sinyal sel (Kumar, 2009). Akumulasi kerusakan dari berbagai faktor tersebut merupakan penyebab utama penuaan sel (Gama dan Bertoldo, 2012).



Gambar 1. Mekanisme faktor penyebab penuaan (Kumar *et al.*, 2012)

Proses penuaan merupakan akumulasi dari kerusakan selular yang dapat disebabkan oleh stres, paparan lingkungan, serta nutrisi yang buruk. Faktor intrinsik, seperti genetik memiliki peran penting dalam perbaikan sel yang rusak, mempengaruhi tingkat penuaan, dan masa hidup organisme. Gaya hidup sehat dan nutrisi yang adekuat dapat mengurangi akumulasi kerusakan selular yang terjadi. Sebaliknya, apabila terjadi akumulasi kerusakan seluler akan mengakibatkan organisme menjadi renta, cacat, dan sakit (Kurniawan, 2011). Hal inilah yang menyebabkan terjadinya penuaan dini pada makhluk hidup, termasuk manusia.

Penuaan, baik itu penuaan fisiologis maupun penuaan dini memiliki hubungan erat dengan adanya radikal bebas dalam tubuh, yang nantinya dapat menginduksi terjadinya stres oksidatif. Pembentukan radikal bebas dapat terjadi melalui berbagai macam cara, salah satunya melalui metabolisme normal dalam tubuh. Pada saat respirasi normal, oksigen akan mengalami reduksi dengan penambahan empat elektron supaya dapat menjadi air. Perubahan ini diinduksi oleh berbagai enzim oksidatif dalam sel, dan akan dihasilkan sejumlah kecil zat antara toksik seperti *anion peroksida* (O_2^-), *hydrogen peroksida* (H_2O_2), dan *hydrogen peroksida* (OH^\cdot). Zat antara yang toksik tersebut merupakan radikal bebas (Kumar *et al.*, 2012).

Radikal bebas yang sudah terbentuk akan mengakibatkan berbagai efek dalam tubuh, seperti terjadinya cedera pada sel yang dapat menginduksi terjadinya penuaan fisiologis maupun penuaan dini (Ahangarpour *et al.*, 2014). Radikal bebas bersama oksigen akan menginduksi peroksidasi lipid dalam membran plasma dan organel. Ikatan yang terbentuk antara radikal bebas dengan lipid akan menghasilkan suatu peroksida, zat tidak stabil dan reaktif. Peroksida ini dapat mencetuskan terjadinya reaksi autokatalisis. Selain itu radikal bebas juga akan meningkatkan fragmentasi protein dalam sel, serta merusak untai DNA dalam sel (Kumar *et al.*, 2012).

Reaksi peroksidasi lipid tersebut akan menghasilkan suatu senyawa yang dapat digunakan sebagai penanda adanya stres oksidatif. Penanda tersebut adalah Malondialdehid (MDA). Apabila terjadi reaksi peroksidasi lipid yang berlebihan maka kadar MDA dalam serum akan meningkat. Sebaliknya, apabila reaksi

peroksidasi lipid berkurang maka kadar MDA serum juga akan berkurang (Baykal *et al.*, 2003).

2.2 Testis

Sistem reproduksi pada pria terdiri atas testis, epididimis, kelenjar aksesori, dan penis. Testis terdiri atas lilitan-lilitan tubulus seminiferus yang berjumlah 900 lilitan. Setiap tubulus memiliki panjang kurang lebih 0,5 meter (Guyton, 2011). Tubulus seminiferus dikelilingi oleh jaringan ikat yang mengandung serabut saraf, pembuluh darah, serta sel interstisial Leydig yang menghasilkan hormon androgen. Ketika pubertas, kelenjar adrenal melepaskan *luteinizing hormone* (LH) dan *folicle stimulating hormone* (FSH). LH akan mengaktifkan sel interstisial Leydig dan menghasilkan sperma. Sedangkan FSH akan mengaktifkan sel Sertoli untuk menghasilkan *adenylate cyclase* melalui perantara cAMP dan akan terbentuk *androgen binding-protein* (ABP). Testosteron selanjutnya akan berikatan dengan ABP. Ikatan inilah yang akan dikeluarkan ke dalam lumen tubulus seminiferus dan akan meningkatkan spermatogenesis (Gartner dan Hiatt, 2012).

Testis merupakan tempat pembentukan sperma. Sperma yang sudah dihasilkan kemudian disalurkan melalui epididimis menuju vas deferens dan disalurkan menuju duktus ejakulatorius lalu dikeluarkan melalui uretra (Guyton, 2011). Tubulus seminiferus mengandung dua jenis sel yang sangat penting dalam proses pembentukan sperma atau spermatogenesis, yaitu sel Germinivatum dan sel Sertoli (Sherwood, 2011). Sperma pertama kali dibentuk dari spermatogonia, yang merupakan *stem cell*. Spermatogonia terdiri dari komponen diploid akan berdiferensiasi menjadi spermatozoa yang motil. Selama proses proliferasi ini, spermatogonia nantinya akan melewati taut erat menuju lumen tubulus. Mulanya, spermatogonia akan mengalami diferensiasi menjadi spermatosit primer yang juga diploid. Selanjutnya spermatosit primer akan mengalami miosis. Tahap miosis ini akan terjadi selama dua fase, fase pertama (miosis I) sperma akan mengalami replikasi DNA dan akan dihasilkan spermatosit sekunder yang haploid. Setiap spermatosit sekunder ini memiliki dua kromatid, yang selanjutnya akan mengalami pemisahan menjadi spermatid pada meiosis II. Tahap akhir pada

spermatogenesis adalah spermiogenesis. Pada tahap ini, spermatid yang mulanya berbentuk sferis akan mengalami pemanjangan dan terbentuklah spermatozoa. Selanjutnya, spermatozoa akan memasuki lumen tubulus seminiferus, dengan bantuan cairan yang dihasilkan oleh sel Sertoli. Proses spermatogenesis ini normalnya berlangsung setiap 65-75 hari (Tortora dan Derrickson, 2011).

Setiap harinya 300 ribu sperma telah mengalami proses spermatogenesis secara sempurna. Sel sperma yang sudah matur ini terdiri dari bagian kepala dan ekor dengan panjang sekitar 60 mikrometer (Ross dan Pawlina, 2011). Bagian kepala sperma terdiri dari nukleus yang terbungkus oleh akrosom dan akroplaksom. Akroplaksom merupakan protein F-actin yang mengandung sitoskeleton. Akrosom mengandung enzim hidrolitik yang dihasilkan ketika fertilisasi terjadi dan berfungsi untuk melindungi sperma ketika melakukan penetrasi pada ovum. Enzim-enzim itu antara lain protease, phosphatase, hyaluronidase, dan neuroaminidase (Ereschenko, 2008).

2.2.1 Morfologi Testis

Testis berada di dalam skrotum, yang terletak di bawah kavitas abdominal. Letak testis ini sangat menguntungkan untuk proses spermatogenesis karena memiliki suhu 2°C hingga 3°C dibawah suhu tubuh. Suhu normal spermatogenesis adalah 34°C hingga 35°C (Gartner dan Hiatt., 2012). Testis dibungkus oleh simpai testis, dan tersusun atas tiga lapisan, yaitu:

1. Tunika vaginalis, sebagai lapisan terluar
2. Tunika albuginea, lapisan tengah
3. Tunika vaskulosa, lapisan terdalam

simpai testis merupakan selaput pembungkus testis yang terdiri atas kerutan-kerutan. Kerutan-kerutan tersebut memiliki banyak fungsi, diantaranya mempertahankan tekanan testis, dan membantu pergerakan spermatozoa keluar testis (Leeson *et al.*, 2012).

Tunika vaginalis merupakan lapisan serosa yang berasal dari peritoneum dan membungkus testis pada permukaan anterior dan lateral, sedangkan tunika albugenia testis merupakan lapisan tebal yang terdiri dari jaringan fibrosa elastik, membentuk sekat-sekat pada testis yang nantinya akan membentuk lobular-

lobular testis. Sekat ini memisahkan setiap lobular sebagai mediastinum testis (Leeson *et al.*, 2012). Setiap testis mengandung sekitar 200 hingga 300 lobular, dan setiap puncak dari lobular-lobular ini menghadap ke arah mediastinum testis (Leeson *et al.*, 2012). Masing-masing lobular terdiri dari satu hingga tiga lilitan tubulus seminiferus (Tortora dan Derrickson, 2011). Lapisan terdalam yaitu tunika vaskulosa, merupakan lapisan yang terdiri atas pembuluh darah jaringan ikat longgar (Eroschenko, 2008).

Secara umum, tubulus seminiferus terdiri dari:

1. Sel spermatogenik

Sel spermatogenik berasal dari sel germinal primordial. Sel ini merupakan sel pada tubulus seminiferus yang senantiasa bereplikasi dan mengalami maturasi. Hasil akhir dari proses tersebut akan dihasilkan sperma yang matur. Sel germinal yang imatur memiliki karakteristik:

- a. Spermatogonia

Terdapat tiga jenis spermatogonia, yaitu spermatogonia tipe A terang, spermatogonia tipe A gelap, serta Spermatogonia tipe B. spermatogonia tipe A baik itu terang maupun gelap memiliki bentuk oval dengan inti yang menempel pada membran inti (Gartner dan Hiatt., 2012). Inti dapat berbentuk bulat atau lojong, dengan kromatin bergranula halus. Perbedaannya adalah kromatin yang tampak lebih terang pada spermatogonia tipe A terang. Spermatogonia tipe B memiliki bentuk nukleus yang bulat (Gartner dan Hiatt., 2012) dengan nukleolus yang terletak di tengah, serta memiliki massa kromatin padat yang terletak pada membran inti (Ross dan Pawlina, 2011).

- b. Spermatisit primer

Terletak mengarah ke permukaan epitel, memiliki bentuk bulat, dengan inti eukromatik (Mescher, 2012) yang lebih terang dibandingkan dengan spermatogonia (Ross dan Pawlina, 2011).

c. Spermatisit sekunder

Memiliki ukuran yang lebih kecil daripada spermatisit primer dan kromatin intinya kurang padat (Ross dan Pawlina., 2011). Spermatisit sekunder jarang diamati karena umur keberadaannya yang pendek, dalam waktu singkat akan mengalami pembelahan meiosis yang kedua (Mescher, 2012).

d. Spermatid

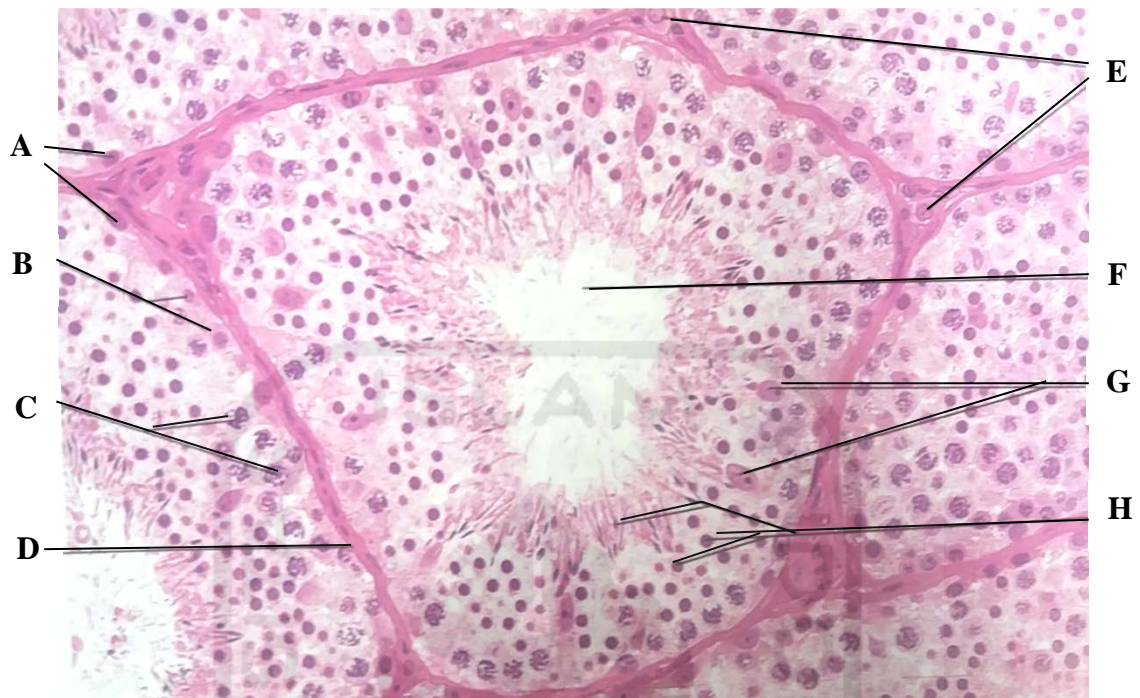
Spermatid memiliki ukuran yang lebih kecil daripada spermatisit primer maupun spermatisit sekunder. Bentuknya sel maupun intinya bulat, inti menutupi seluruh permukaan sel dan tidak mengandung kromatin (Ross dan Pawlina, 2011).

e. Spermatozoa

Merupakan sel yang berbentuk panjang, terdiri dari bagian kepala dan ekor. Ekor sperma terdiri atas bagian *middle*, *principal*, dan bagian akhir ekor. Bagian *middle* ekor terdiri dari mitokondria, aksonema, dan *outer dense fibers*. Mitokondria pada ekor atau flagel ini berfungsi sebagai penghasil ATP yang diperlukan untuk pergerakan sperma. Bagian *principal* sperma merupakan bagian yang terpanjang, terdiri dari aksonema yang dikelilingi oleh *outer dense fiber*. Sedangkan bagian akhir dari ekor sperma hanya terdiri dari aksonema saja (Gartner dan Hiatt., 2012).

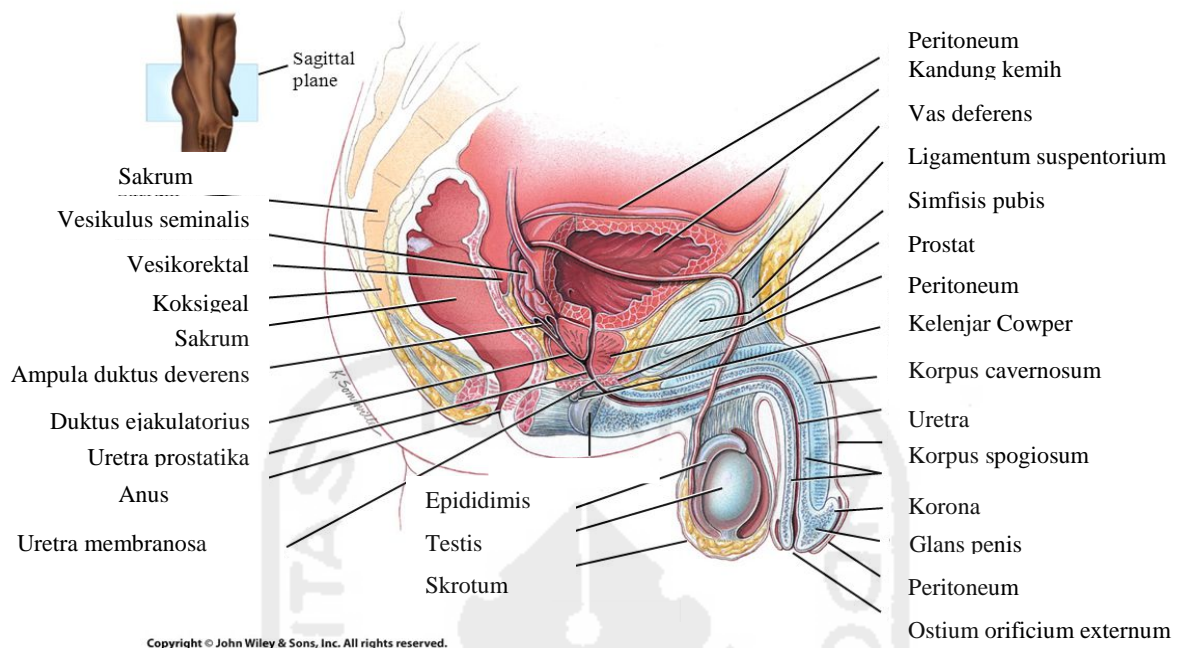
2. Sel Sertoli

Sel sertoli merupakan sel penyokong yang terletak pada epitel tubulus seminiferus. Sel ini berbentuk kolumnar, berada di antara sel-sel spermatogenik, serta tidak bereplikasi lagi setelah masa pubertas. Sel Sertoli merupakan sel yang berbatas tidak teratur yang meluas dari membran basali ke dalam lumen tubulus seminiferus. Sel ini mempunyai inti lonjong atau memanjang dengan kromatin yang jarang dan halus. Sitoplasmanya berwarna jernih serta memiliki nukleolus yang mencolok (Ross dan Pawlina., 2011).



Gambar 2. Susunan histologis potongan melintang tubulus seminiferus dengan pewarnaan *Hematoxylin eosin* (Ereschenko, 2008). A= Spermatogonia tipe A (gelap), B= Spermatogonia tipe B (pucat), C= Spermatosit primer, D= Jaringan ikat, E= Sel interstitial, F= Tubulus seminiferus, G= Sel Sertoli, H= Spermatid

Testis terhubung dengan penis melalui saluran epididimis. Bagian dalam mediastinum testis mengandung rete testis, yang selanjutnya akan dihubungkan ke epididimis melalui ductus deferens. Spermatozoa yang sudah terbentuk di dalam tubulus seminiferus testis akan di salurkan ke penis melalui epididimis ini (Gartner dan Hiatt., 2012).

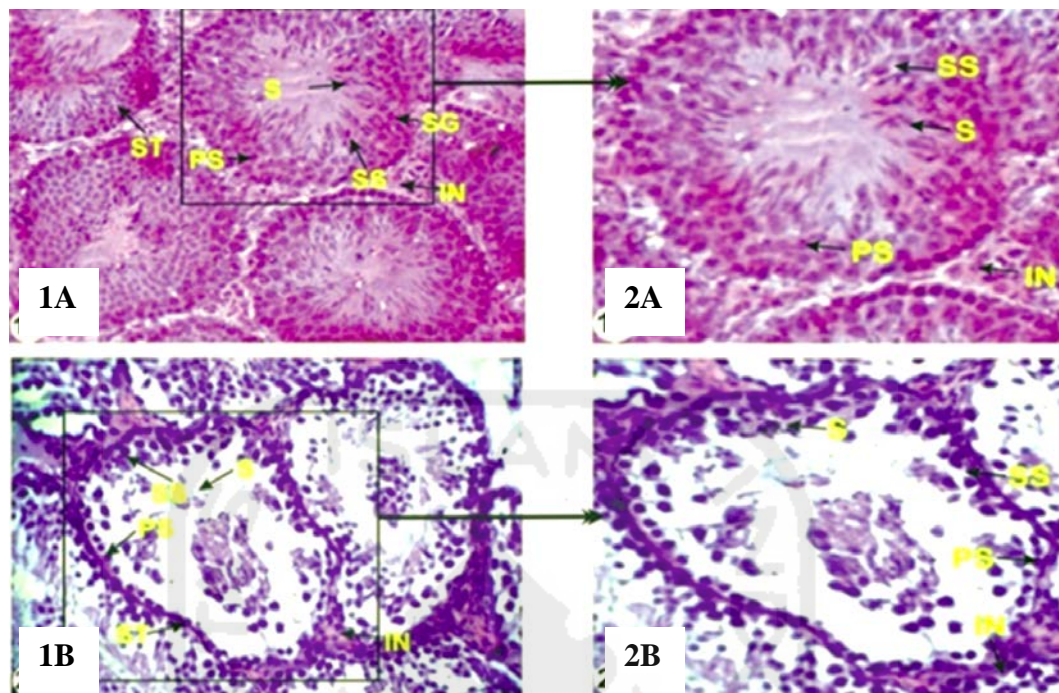


Gambar 3. Organ reproduksi pada pria (Tortora dan Derrickson, 2012).

2.2.2. Penuaan pada Testis

Dampak fisiologis penuaan pada testis tidak seberat menopause pada penuaan ovarium. Spermatogenesis mungkin masih dapat berlangsung, meskipun jika dibandingkan dengan spermatogenesis normal terdapat penurunan dari segi kuantitas maupun kualitasnya (Jiang *et al.*, 2013).

Studi sebelumnya pada manusia menyatakan bahwa berkurangnya kuantitas maupun kualitas sperma pada spermatogenesis sangat erat kaitannya dengan gambaran histologis testis. Adanya penuaan dapat menginduksi penurunan ukuran testis, jumlah sel germinal, sel Sertoli, maupun sel Leydig, serta sel peritubular. Dilaporkan bahwa berdasarkan analisis ultrastuktur testis, maturasi sperma pada spermatogenesis terhenti pada tahap spermatogonium dan spermatisit yang berlangsung di dalam testis (Jiang *et al.*, 2013).



Gambar 4. Perbandingan gambaran histologi tubulus seminiferus pada testis normal dan testis dengan induksi D-galaktosa (Shaikh *et al*, 2015)

Gambar 1A merupakan histologi tubulus seminiferus normal dan gambar 2A merupakan perbesarannya, sedangkan gambar 2B merupakan gambaran tubulus seminiferus yang telah diinduksi D-galaktosa, dan gambar 2B merupakan perbesarannya. S= Spermatozoa, SG= Spermatogonium, PS= Spermatosit Primer, SS= Spermatosit sekunder, ST= Tubulus Seminiferus, IN= Sel interstisial Leydig

Berkurangnya ukuran testis merupakan akibat dari proses penuaan. Secara histologis, tubulus seminiferus normal memiliki bentuk yang bulat dengan tepi yang teratur, sedangkan pada tubulus seminiferus cedera didapatkan gambaran yang tepi *irregular* serta jumlah yang berkurang (Shaikh *et al.*, 2015).

2.2.3. Penilaian skor Spermatogenesis

Penilaian kualitas spermatogenesis pada testis dapat diukur melalui penilaian skor spermatogenesis. Adapun penilaian spermatogenesis menurut Johnsen (*Johnsen's score spermatogenesis*):

Tabel 1. Penilaian skor spermatogenesis berdasarkan *Johnsen's Spermatogenesis score* (Iftikhar *et al.*, 2014)

Skor	Kriteria Histologi
10	Spermatogenesis yang lengkap dengan banyak spermatozoa
9	Beberapa spermatozoa tetapi tidak terdapat spermatogenesis yang lengkap
8	Terdapat beberapa spermatozoa (<5)
7	Tidak terdapat spermatozoa, tetapi banyak terdapat spermatid
6	Tidak terdapat spermatozoa, tetapi terdapat sedikit spermatid (<5)
5	Tidak terdapat spermatozoa atau spermatid, tetapi terdapat banyak atau beberapa spermatosit
4	Tidak terdapat spermatozoa atau spermatid, sedikit spermatosit (<5)
3	Hanya terdapat spermatogonia
2	Hanya terdapat sel sertoli
1	Tidak tampak sel dalam potongan tubulus melintang

2.3 Hewan model penuaan dengan induksi D-galaktosa

Hewan model merupakan hewan coba yang telah mendapat perlakuan dengan berbagai cara, salah satunya dengan induksi zat kimia seperti D-galaktosa (Chen *et al.*, 2010). D-galaktosa memiliki kemampuan untuk membentuk radikal bebas serta meningkatkan produksi *advance glycation end products* (AGEs) yang dapat mempercepat proses penuaan fisiologis (Shaikh, 2014). Pemberian D-galaktosa dapat menginduksi penuaan menyeluruh pada berbagai sistem organ. Dilaporkan bahwa pemberian D-galaktosa selama 6 minggu berturut-turut dapat menyebabkan peningkatan galaktosa dalam tubuh (Ahangarpour, 2014). Enzim aldosa reduktase berperan dalam mengubah galaktosa menjadi galaktikol, suatu senyawa yang tidak dapat dimetabolisme oleh tubuh. Galaktikol yang terbentuk tidak dapat dimetabolisme di dalam tubuh, sehingga apabila terakumulasi dalam sel dapat menyebabkan perubahan tekanan osmotik. Hal ini dapat menyebabkan pembengkakan sel, disfungsi sel, dan pada akhirnya akan menyebabkan penuaan (Ye *et al.*, 2014). Induksi penuaan dengan D-galaktosa lebih efektif jika dibandingkan dengan galaktosa karena induksi galaktosa pada diet akan

menyebabkan penuaan yang melibatkan apoptosis melalui jaras mitokondria (Lu *et al.*, 2010).

Pemberian D-galaktosa terbukti memberikan berbagai efek pada penuaan organ reproduksi, khususnya testis. Dilaporkan bahwa induksi D-galaktosa dapat menyebabkan penurunan spermatogenesis, penurunan berat serta ukuran testis, epididimis, serta vesikula seminalis (Shaikh *et al.*, 2014). D-galaktosa dapat menginduksi terjadinya peroksidasi lipid pada testis serta epididimis karena strukturnya terdiri atas fosfolipid. Reaksi ini berlangsung apabila D-galaktosa bereaksi dengan makromolekul seperti lipid, protein, dan DNA tanpa reaksi enzimatis. Hasil akhir dari reaksi ini adalah AGEs, yang dapat mengaktifkan reseptornya atau disebut RAGE (Kumar *et al.*, 2011) dan apabila terakumulasi dalam sel akan menginduksi pembentukan ROS serta mencetuskan terjadinya reaksi peroksidasi lipid (Patil *et al.*, 2009).

2.4 Daun Kersen (*Muntingia calabura*)

Muntingia calabura atau lebih dikenal dengan tanaman kersen di Indonesia dan *Jamaican cherry* dalam Dunia Internasional memiliki beragam manfaat khususnya dalam bidang medis. Di berbagai daerah tanaman ini memiliki julukan yang berbeda-beda, seperti *Chinese cherry* atau *Japanese cherry* di India, dan *Cherry chettu* di Telugu (Sridhar *et al.*, 2011). Tanaman ini banyak ditemukan di daerah Asia dan dapat tumbuh di Amerika (Balakrishnan, 2011).

Taksonomi dari tanaman kersen adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Divisi	: Spermatophyta
Classis	: Magnoliopsida
Subclassis	: Dilleniidae
Ordo	: Malvales
Famili	: Elaeocarpaceae
Genus	: <i>Muntingia</i>
Spesies	: <i>Muntingia calabura</i>

Tanaman kersen merupakan tanaman berkayu yang memiliki percabangan simpodial dan dapat tumbuh hingga 10 meter. Tanaman ini memiliki beberapa bagian seperti batang, daun, dan buah (Prasetyo dan Sasongko, 2014).

2.4.1 Fitokimia

Daun *Muntingia calabura* mengandung berbagai macam senyawa seperti flavanoid, tannin, *triterpene*, saponin, serta polifenol yang dapat berperan sebagai antioksidan (Zakaria *et al.*, 2014). Selain itu, dalam Ramadas *et al.* (2015) juga disebutkan bahwa pada akar, daun, maupun buah *Muntingia calabura* terkandung beberapa senyawa seperti karbohidrat, protein, polifenol, flavanoid, asam askorbat, alfa-tokoferol, serta klorofil. Beberapa diantara senyawa tersebut dapat berperan sebagai antioksidan untuk menangkal radikal bebas. Adapun perbandingan kandungan berbagai senyawa tersebut dalam akar, buah, serta daunnya adalah sebagai berikut:

Tabel 2. Analisis fotokimia pada ekstrak air *Muntingia calabura* dalam akar, daun, serta buahnya (Ramadas *et al.*, 2015)

	Akar (mg/gr)	Daun (mg/gr)	Buah (mg/gr)
Karbohidrat	138.0 ± 1.36	194.0 ± 1.44	65.33 ± 1.62
Protein	2.63 ± 0.05	6.21 ± 0.11	2.11 ± 0.09
Polifenol	14.06 ± 0.35	23.06 ± 1.55	29.03 ± 1.25
Flavanoid	14.34 ± 0.01	42.61 ± 1.02	21.71 ± 0.31
Asam askorbat	9.13 ± 0.04	11.21 ± 0.12	13.03 ± 0.03
Alfa- tokoferol	0.63 ± 0.02	0.41 ± 0.01	0.13 ± 0.01
Klorofil	0.82 ± 0.01	79.12 ± 0.02	0.11 ± 0.01

Senyawa fenol serta flavanoid mempunyai peran yang besar dalam menangkal radikal bebas. Fenol memiliki kemampuan untuk menghambat peroksidasi lipid oleh radikal bebas dengan menyumbangkan proton dari kelompok hidroksil yang dimilikinya (Narayanaswamy *et al.*, 2011). Senyawa alfa-tokoferol merupakan antioksidan larut lemak juga memiliki kemampuan untuk menangkal radikal bebas pada keadaan yang hidrofobik. Senyawa ini

mampu menangkal dua radikal bebas dengan satu molekulnya (Kontush, *et al.*, 2015).

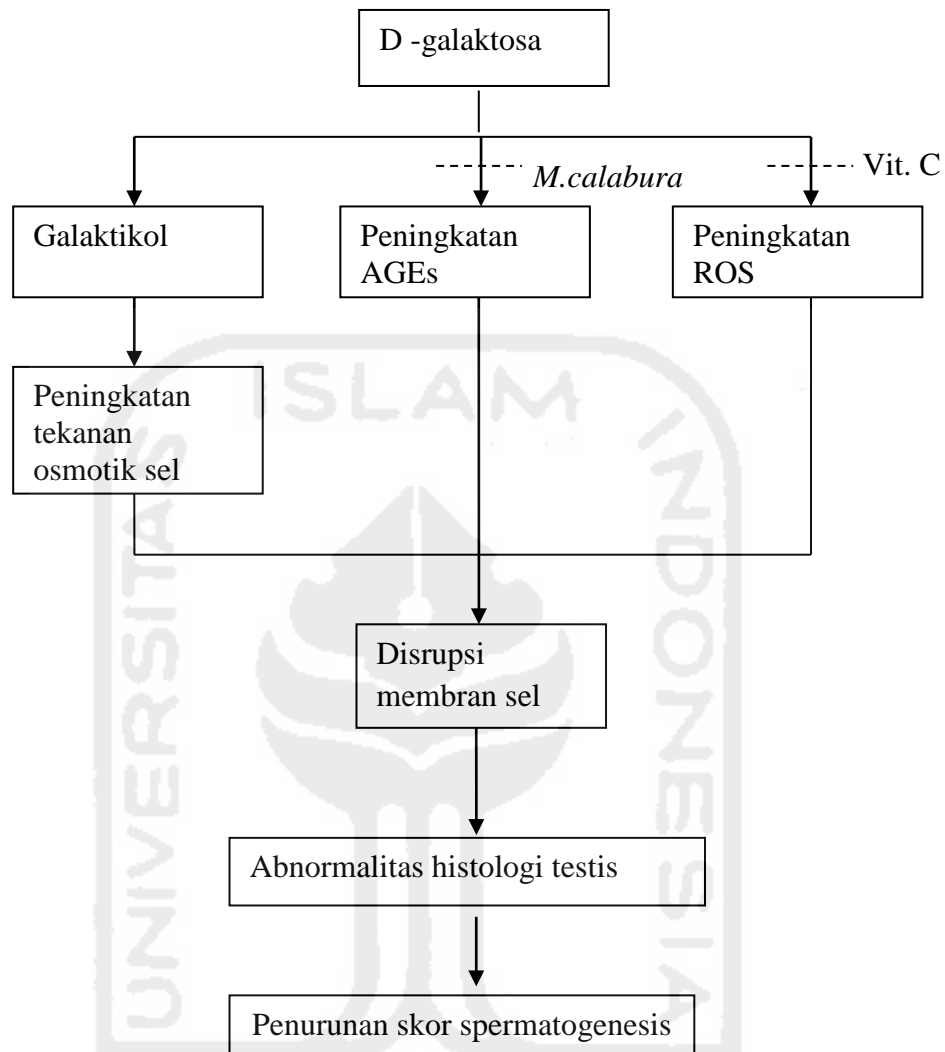
2.5 Vitamin C

Vitamin C atau asam askorbat merupakan derivat heksosa yang mempunyai kemampuan sebagai antioksidan. Vitamin ini mempunyai elektron tunggal pada gugus askorbil yang tidak sifatnya stabil, sehingga sangat potensial untuk mereduksi radikal bebas (Rosmiati *et al.*, 2008).

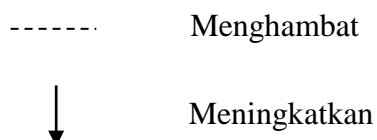
Vitamin C atau asam askorbat merupakan antioksidan yang larut air dan dapat menekan produksi radikal bebas serta mengurangi peroksidasi lipid pada testis (Gupta *et al.*, 2008). Vitamin C juga dapat meningkatkan antioksidan endogen (seperti glutathion peroxidase dan superoxide dismutase), mengurangi produksi nitrit oksida, meningkatkan kadar FSH dan testosterone, meningkatkan kuantitas dan motilitas sperma, serta menurunkan abnormalitas sperma (Ayinde *et al.*, 2012). Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa pemberian vitamin C pada mencit yang telah diinduksi stres terbukti meningkatkan kualitas sperma, mulai dari jumlah, viabilitas, dan motilitas sperma (Vijayprasad *et al.*, 2014).

Vitamin C juga dapat berperan sebagai *GSH-dependent ascorbate reductase*, yang berfungsi untuk menekan produksi H_2O_2 dengan mereduksinya menjadi H_2O sehingga radikal bebas dapat ditekan produksinya serta sel terhindar dari kerusakan akibat radikal bebas tersebut. Vitamin C juga dapat bekerjasama dengan vitamin E dengan cara mengaktifkan serta meningkatkan kerja alfa-tokoferol sehingga spermatogenesis dapat lebih optimal. Alfa-tokoferol merupakan salah satu antioksidan endogen yang banyak ditemukan pada sel Sertoli (Aitken *et al.*, 2008).

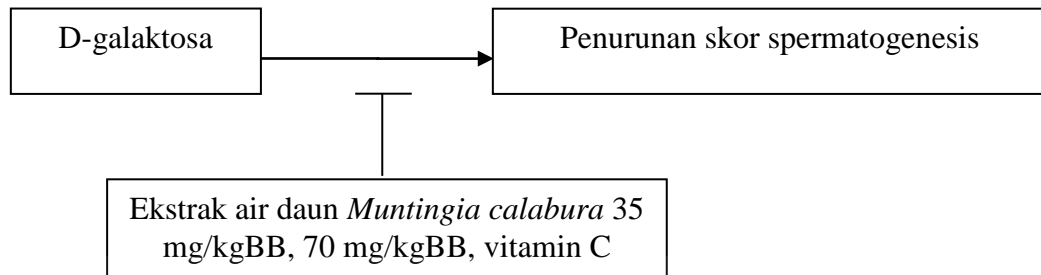
2.6 Kerangka Teori



Keterangan:



2.7 Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan:

→ : meningkatkan/memicu

—| : menghambat

2.8 Hipotesis

Pemberian ekstrak air daun kersen (*Muntingia calabura*) berpengaruh terhadap skor spermatogenesis *Mus musculus Balb/C* terinduksi D-galaktosa.