

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza*) DOSIS BERTINGKAT TERHADAP GAMBARAN MIKROKROPIS TESTIS MENCIT BALB/C JANTAN YANG DI INDUKSI RIFAMPISIN

Rizki Amrizal¹, RB. Bambang Witjahjo², Akhmad Ismail²

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

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

ABSTRAK

Latar Belakang: Penggunaan rifampisin jangka panjang dapat meningkatkan ROS sehingga mengakibatkan stres oksidatif. Stres oksidatif di dalam sel dapat mengganggu proses respirasi sel sehingga menyebabkan hilangnya fungsi potensial membran mitokondria dan memicu terjadinya apoptosis sel. Stres oksidatif pada testis dapat mengganggu tahapan proses spermatogenesis pada tubulus seminiferus. Temulawak mengandung senyawa kurkumin yang diketahui mempunyai aktivitas antioksidan. Kurkumin mengatur penurunan stres oksidatif dan mengurangi kerusakan testis dan kematian germ sel secara apoptosis. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak temulawak dosis bertingkat terhadap gambaran mikroskopis testis mencit balb/c jantan yang diinduksi rifampisin. **Metode:** Penelitian ini menggunakan jenis penelitian True Experimental dengan rancangan Post Test Only Control Group Design. Sampel sebanyak 25 mencit balb/c jantan dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok kontrol negatif tidak diberi perlakuan apapun, kontrol positif diberi rifampisin per oral 7mg/20grBB/hari. Kelompok PI, PII, dan PIII diberi rifampisin 7mg/20grBB/hari dan ekstrak temulawak per oral dosis bertingkat yaitu 2mg/20grBB/hari, 4mg/20grBB/hari, dan 8mg/20grBB/hari. Perlakuan diberikan selama 14 hari, kemudian dilakukan terminasi untuk pengambilan dan pembuatan preparat testis. **Hasil:** Rerata dan median pada kelompok perlakuan lebih tinggi daripada kelompok kontrol positif. Uji Kruskal Wallis menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0,001$). Uji Mann Whitney menunjukkan perbedaan bermakna ($p<0,05$) antara K(-) dan K(+), PI, PII, PIII, serta K(+) dan PII, PIII. **Simpulan:** Pemberian ekstrak temulawak dosis bertingkat berpengaruh terhadap gambaran mikroskopis testis mencit balb/c jantan yang diinduksi rifampisin.

Kata Kunci : ekstrak temulawak, rifampisin, Spesi Oksigen Reaktif, spermatogenesis, tubulus seminiferus.

ABSTRACT

THE EFFECTS OF TEMULAWAK (CURCUMA XANTHORRHIZA) EXTRACT IN GRADUAL DOSAGE ON TESTIS MICROSCOPIC APPEARANCE OF RIFAMPICIN-INDUCED MALE BALB/C MICE

Background : The long-term use of rifampicin could increase the Reactive Oxygen Species that can induce oxidative stress. Subsequently disrupt the process of cell respiration, causing the loss of potential function in mitochondrial membrane and trigger cell apoptosis. Temulawak contains curcumin compounds which are known to have antioxidant activity. Curcumin regulates decreased oxidative stress and reduces testicular damage. **Objective :** To know the effect of temulawak extract in gradual dosage on testis microscopic appearance of rifampicin-induced male balb/c mice. **Methods :** This study used a true experimental design with post-test only control group design. Total sample of 25 male balb/c divided into 5

groups. Negative control group was not given any treatment, positive control group was given oral rifampisin 7mg/20grBW/day. Group PI was given rifampisin and oral temulawak extract 2mg/20grBW/day. Group PII was given rifampisin and oral temulawak extract 4mg/20grBW/day. Group PIII was given rifampisin and oral Temulawak extract 8mg/20grBW/day. The treatment was given for 14 days. Then, balb/c mice were terminated, testis organs were taken, and the testis sliced were made. **Result** : The mean and median in the treatment group were higher than the positive control group. Kruskal Wallis test showed a significant difference ($p=0.001$). Mann Whitney test showed a significant difference ($p<0.05$) between control (-) and control (+), PI, PII, PIII also between control (+) and PII, PIII. **Conclusion** : Temulawak extract in gradual dosage has effect to the testis microscopic appearance of rifampisin-induced male balb/c mice..

Keywords : temulawak extract, rifampisin, Reactive Oxygen Species, spermatogenesis, seminiferous tubules

PENDAHULUAN

Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) merupakan hal terpenting dalam pengobatan TB dan menjadi permasalahan serius tentang mortalitas dan morbiditas ketika timbul efek samping akibat penggunaan jangka panjang.¹ Frekuensi penyakit TB paru di Indonesia masih tinggi dan menduduki urutan ke-3 di dunia setelah India dan Cina.² WHO merekomendasikan cara yang paling efektif untuk memberantas penyakit Tuberkulosis adalah dengan menghentikan TB pada sumbernya yang dikenal dengan *strategi stop at the source* dengan pengobatan TB menggunakan strategi DOTS (*Direct Observed Treatment Short Course*) dan telah terbukti sebagai strategi penanggulangan yang secara ekonomis paling efektif atau cost-effective.³⁻⁵

Rifampisin sebagai obat TB dapat menghambat pertumbuhan sebagian besar

bakteri gram-positif serta banyak mikroorganisme gram-negatif.⁶ Kombinasi isoniazid dan rifampin adalah obat yang paling aktif yang diberikan selama 9 bulan akan menyembuhkan 95-98% kasus tuberkulosis.⁷ Efek samping yang kadang dijumpai akibat pengobatan jangka panjang rifampisin adalah peningkatan kandungan senyawa aktif TBA pada testis tikus dan epididimis, penurunan kadar glutathione testis dan protein, perubahan dalam dalam fragmentasi DNA. *Reactive Oxygen Species* (ROS) memainkan peran penting untuk fisiologi sperma. Di sisi lain, produksi ROS abnormal akan berkaitan dengan fungsi sperma yang rusak. Keseimbangan antara produksi ROS dan pembentukan ulang sangat penting untuk spermatogenesis. Sperma dengan ROS yang berlebihan menyebabkan kesalahan dalam spermiogenesis dan sebagai hasil dari pelepasan spermatozoa dari epitel.

Peroksidasi lipid dapat sangat mempengaruhi kualitas sperma.

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*) merupakan salah satu tanaman obat yang banyak digunakan sebagai bahan baku dalam industri jamu dan farmasi di dalam temulawak terdapat senyawa kurkumin yang diketahui mempunyai aktivitas antioksidan. Kurkumin berfungsi untuk mengurangi kerusakan oksidatif. Kurkumin mempunyai efek pelindung dari kerusakan testis yang disebabkan oleh toksisitas yang diinduksi radiasi pengoksidasi, cedera testis akibat induksi metronidazol, dan kerusakan testis.^{8,9,10,11} Perlakuan pengobatan secara signifikan akan mengakibatkan penurunan tingkat malondialdehidida jaringan dan meningkatkan penurunan dismutase superoksida, dan aktivitas enzim glutathione peroxidase pada jaringan testis serta peningkatan penampilan histologis dan kadar testosteron serum. Pemberian kurkumin juga dapat mengurangi reaktivitas dan jumlah germ sel yang akan berapoptosis.¹²

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak temulawak (*curcuma xanthorrhiza*) dosis bertingkat terhadap gambaran mikroskopis testis mencit balb/c jantan yang diinduksi rifampisin.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian *True Experimental Laboratorik* dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design* menggunakan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Sampling pada penelitian ini dilakukan secara acak sederhana (*simple random sampling*) untuk menghindari bias karena variasi faktor umur dan berat badan. Perlakuan yang diberikan adalah pemberian ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*), sedangkan luaranya adalah gambaran mikroskopis testis mencit balb/c jantan yang diinduksi rifampisin.

Sampel yang digunakan adalah 25 mencit balb/c jantan yang terbagi dalam 5 kelompok, setiap kelompok berisi 5 ekor mencit. Kriteria inklusi sampel sebagai berikut: jenis kelamin jantan, berat badan 20-25 gram, usia 2-3 bulan, mencit terlihat sehat dan lincah. Kriteria drop out sebagai berikut: mati pada saat penelitian berlangsung dan perilaku berubah (lemah dan tidak aktif bergerak).

Seluruh sampel diadaptasi terlebih dahulu selama 7 hari, dengan pemberian pakan dan air minum standar. Mencit balb/c yang memenuhi kriteria inklusi kemudian dirandomisasi menjadi 5 kelompok. Kelompok kontrol negatif tidak diberi perlakuan apapun. Kontrol positif

diberi rifampisin per oral 7mg/20grBB/hari. Kelompok perlakuan I (PI) diberi rifampisin per oral 7mg/20grBB/hari dan ekstrak temulawak per oral 2mg/20grBB/hari. Kelompok perlakuan II (PII) diberi rifampisin per oral 7mg/20grBB/hari dan ekstrak temulawak per oral 4mg/20grBB/hari. Kelompok perlakuan III (PIII) diberi rifampisin per oral 7mg/20grBB/hari dan ekstrak temulawak per oral 8mg/20grBB/hari. Perlakuan diberikan selama 14 hari. Pada hari ke-15, mencit diterminasi, diambil organ testisnya, dan dilakukan pembuatan preparat menggunakan pengecatan HE. Setiap preparat dibaca pada 5 lapangan pandang dan dinilai menggunakan skor Johnson

Tabel 1. Kriteria pembacaan derajat histopatologi testis berdasarkan derajat histopatologi testis berdasarkan kerusakan tubulus seminiferus, diambil berdasarkan Johnsen Score.

Skor	Keadaan tubulus seminiferus
10	Epitel tubulus normal, spermatogenesis lengkap, lumen tubulus terbuka, spermatozoa ≥ 10
9	Epitel tubulus rusak, lumen tubulus tertutup, sel spermatozoa ≥ 10
8	Sel spermatozoa < 10
7	Sel spermatozoa 0, Sel spermatid ≥ 10
6	Sel spermatozoa 0, Sel spermatid < 10
5	Sel spermatozoa dan Sel spermatid 0,

-
- sel spermatosit ≥ 5
- 4 Sel spermatozoa dan Sel spermatid 0, sel spermatosit < 5
 - 3 Sel spermatogenik hanya terdiri atas sel spermatogonium
 - 2 Sel spermatogenik 0, hanya ada sel sertoli
 - 1 Tidak ada sel sama sekali dalam tubulus
-

Analisis data menggunakan uji normalitas dengan *Shapiro Wilk*. Setelah itu dilakukan uji beda dengan uji non parametrik *Kruskal-Wallis*. Jika nilai $p \leq 0,05$ maka dilanjutkan dengan melakukan analisis *Mann-Whitney* untuk mengetahui antar kelompok mana yang terdapat perbedaan secara bermakna.

HASIL PENELITIAN

Rerata skor perubahan mikroskopis testis mencit balb/c yang diperoleh dapat dilihat dari tabel 2.

Tabel 2. Analisis deskriptif skor derajat kerusakan tubulus seminiferus testis mencit balb/c.

Kelompok	N	Mean	Median	Standar Deviasi	Minimum	Maksimum
K-	5	9,00	9,00	0,000	9	9
K+	5	6,00	5,00	1,414	5	8
P1	5	7,60	8,00	0,548	7	8
P2	5	8,00	8,00	0,000	8	8
P3	5	8,20	8,00	0,447	8	9
Total	25	7,76	8,00	1,200	5	9

Rerata perubahan gambaran mikroskopis testis mencit balb/c tertinggi terdapat pada kelompok K- yaitu kelompok dengan diberikan makan dan minum standard. Pada kelompok K+ memiliki nilai terendah dan pada P1, P2, dan P3 memiliki rerata yang meningkat.

Tabel 3. Hasil Uji Normalitas *Saphiro-Wilk*

	<i>Shapiro-Wilk</i>		
	Statistic	df	Sig.
Skor	0,762	25	0,000
Kelompok	0,893	25	0,013

Tabel 3 menunjukkan nilai uji normalitas menggunakan *Saphiro-wilk* yaitu $p < 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa distribusi data tidak normal.

Data kemudian diuji dengan uji non parametrik *Kruskal Wallis* karena syarat uji parametrik tidak terpenuhi, setelah itu analisis dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*.

Tabel 4. Uji *Kruskal-Wallis* kerusakan tubulus seminiferus mencit balb/c.

Kelompok	Tubulus Seminiferus								p
	5		7		8		9		
	N	%	N	%	n	%	n	%	
K-	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	100	0,001*
K+	3	60,0	1	20,0	1	20,0	0	0,0	
P1	0	0,0	2	40,0	3	60,0	0	0,0	
P2	0	0,0	0	0,0	5	100	0	0,0	
P3	0	0,0	0	0,0	4	80,0	1	20,0	

Uji *Kruskal Wallis* menunjukkan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$) sehingga dapat

disimpulkan terdapat perbedaan bermakna antar kelompok. Selanjutnya untuk

mengetahui kelompok mana yang mempunyai perbedaan maka dilakukan analisis menggunakan uji *Mann Whitney*.

Tabel 5. Hasil Uji Beda *Mann Whitney*

Kelompok	K+	P1	P2	P3
K-	0,005*	0,005*	0,003*	0,014*
K+	–	0,077	0,017*	0,018*
P1		–	0,134	0,093
P2			–	0,317

Keterangan : * Signifikan ($p < 0,05$)

Hasil uji beda pada kelompok kontrol negatif (K-) yang tidak diberi perlakuan apapun dengan kelompok kontrol positif (K+) yang diberi rifampisin per oral 7mg/20grBB/hari menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p=0,005$).

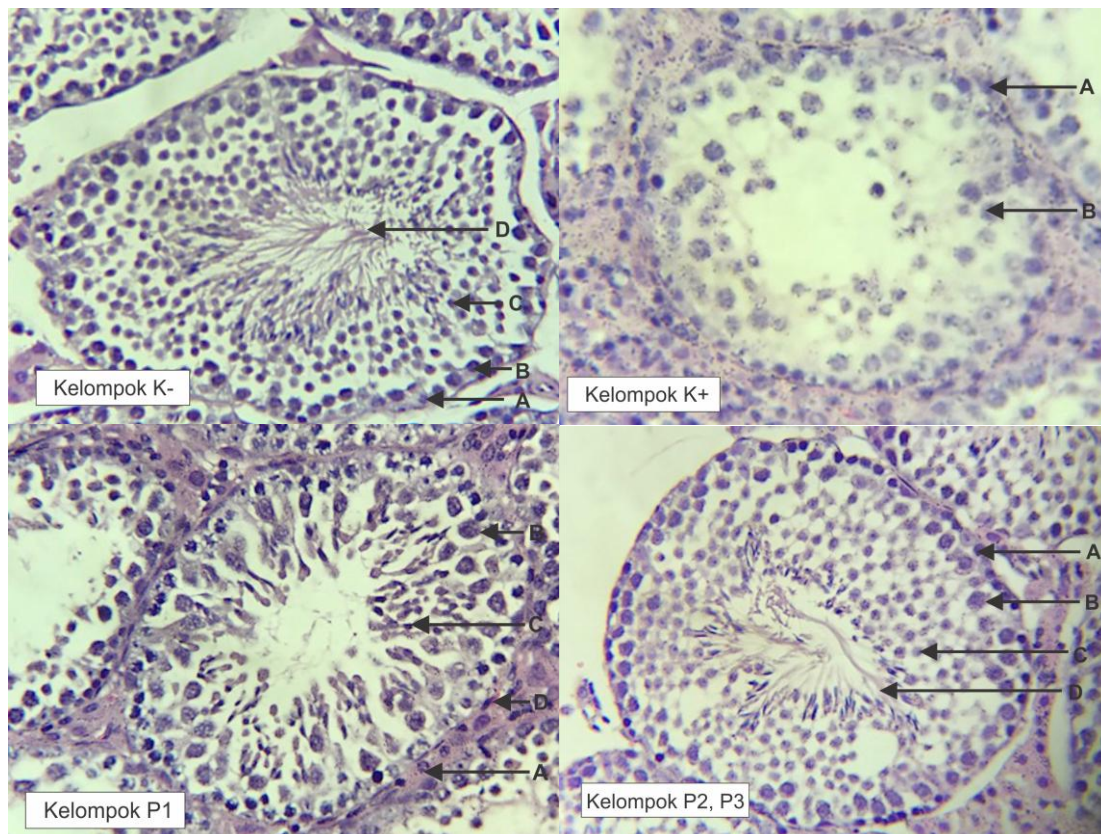
Hasil uji beda pada kelompok kontrol negatif (K-) dengan kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberi rifampisin per oral 7mg/20grBB/hari dan ekstrak temulawak per oral 2mg/20grBB/hari menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p=0,005$).

Hasil uji beda pada kelompok kontrol negatif (K-) dengan kelompok

perlakuan 2 (P2) yang diberi rifampisin per oral 7mg/20grBB/hari dan ekstrak temulawak per oral 4mg/20grBB/hari menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p=0,003$).

Hasil uji beda pada kelompok kontrol negatif (K-) dengan kelompok perlakuan 3 (P3) yang diberi rifampisin per oral 7mg/20grBB/hari dan ekstrak temulawak per oral 8mg/20grBB/hari menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p=0,014$).

Hasil uji beda pada kelompok kontrol positif (K+) yang diberi rifampisin per oral 7mg/20grBB/hari dengan semua kelompok perlakuan pemberian ekstrak temulawak menunjukkan perbedaan yang signifikan yaitu antara kelompok kontrol positif (K+) dengan kelompok PII ($p=0,017$), dan antara kelompok kontrol positif (K+) dengan kelompok PIII ($p=0,018$). Sedangkan antara kelompok kontrol positif (K+) dengan kelompok PI ($p=0,077$), tidak signifikan.



Keterangan : A = Spermatogonium

B = Spermatosit Primer

C = Spermatid

D = Spermatozoa

Gambar 1. Gambaran mikroskopis tubulus seminiferus testis kelompok K- perbesaran 400x. Terlihat lumen terbuka, epitel baik dan sel spermatogenik lengkap. Gambaran mikroskopis tubulus seminiferus testis kelompok K+ perbesaran 400x. Tidak terlihat sel spermatid dan spermatozoa. Gambaran mikroskopis tubulus seminiferus testis kelompok P1 perbesaran 400x. Tidak terlihat sel spermatozoa. Gambaran mikroskopis tubulus seminiferus testis kelompok P2 dan P3 perbesaran 400x. Terlihat lumen terbuka, epitel baik dan sel spermatogenik kurang.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini dengan memberikan ekstrak temulawak dengan dosis bertingkat pada mencit balb/c jantan yang telah diinduksi rifampisin pada skor gambaran histopatologi spermatogenesis testis kelompok kontrol negatif (K-) yang tidak diberikan perlakuan apapun dengan kelompok kontrol (K+) yang diberikan

rifampisin menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan. Pemberian rifampisin dapat menyebabkan ketidaksempurnaan proses spermatogenesis pada pengamatan gambaran mikroskopis testis.

Pemberian rifampisin sebagai obat antituberkulosis secara simultan dan jangka panjang dapat menyebabkan meningkatkan *reactive oxygen spesies*

(ROS). Pembentukan ROS pada dasarnya merupakan proses fisiologis tubuh namun apabila terjadi ketidakseimbangan antara produksi dan eliminasi oleh antioksidan dalam tubuh, terakumulasinya ROS pada jaringan akan menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif dapat mengganggu respirasi sel sehingga akan merusak membran mitokondria dan menyebabkan hilangnya fungsi potensial membran mitokondria. Pada keadaan ini dapat menyebabkan hilangnya potensial membran mitokondria dan mengakibatkan kebocoran membran sehingga terjadi depolarisasi membran dan mengaktifkan *apoptotic factor* yang akan menginduksi terjadinya proses apoptosis.¹³ Terjadinya proses apoptosis pada spermatozoa akibat stres oksidatif karena peningkatan ROS menjadi penyebab yang mendasari terjadinya kerusakan pada tubulus seminiferus. Peningkatan stres oksidatif menyebabkan kerusakan DNA dari mitokondria dan bahan inti spermatozoa.¹⁴ Peningkatan jumlah ROS sangat berhubungan dengan jumlah kerusakan DNA sperma pada infertilitas laki – laki dan menurunkan produksi spermatozoa.^{14,15} Menurut penelitian Shayakhmetova G (2012), gabungan pemberian obat antituberkulosis terhadap tikus jantan selama periode spermatogenesis menyebabkan penurunan

kandungan glutathione testis sebesar 19% dibandingkan dengan kontrol. Pada saat yang bersamaan, kandungan protein SH-group menurun pada testis sebesar 22%.

Hasil uji beda pada kelompok kontrol positif (K+) yang diberi rifampisin dengan kelompok perlakuan 2 (P2), dan kelompok perlakuan 3 (P2) yang diberi rifampisin dan ekstrak temulawak per oral dengan dosis bertingkat masing-masing menunjukkan perbedaan yang signifikan. Pada hasil penelitian ini menunjukkan adanya pengaruh pemberian ekstrak temulawak dosis bertingkat terhadap gambaran mikroskopis testis mencit balb/c jantan yang diinduksi rifampisin. Skor pada gambaran mikroskopis histopatologi spermatogenesis testis mencit balb/c yang diberi ekstrak temulawak lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (K+) yang hanya diberi rifampisin. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak temulawak memberikan efek preventif pada testis ditandai dengan meningkatnya spermatogonia, spermatosit primer dan spermatid pada skor gambaran mikroskopis.

Temulawak mengandung senyawa kurkumin yang diketahui mempunyai aktivitas antioksidan. Kurkumin mengatur penurunan stres oksidatif dan mengurangi kerusakan testis dan kematian germ sel

secara apoptosis. Beberapa enzim tertentu dalam tubuh berperan penting dalam pertahanan antioksidan, untuk mempertahankan kemampuan reproduksi yang baik. Enzim ini meliputi SOD, GSH-Px, glutathione reduktase dan katalase, yang mengubah radikal bebas atau intermediet oksigen reaktif menjadi produk non-radikal. SOD dan GSH-Px adalah enzim utama yang mengangkut reactive oxygen species (ROS) yang berbahaya pada organ reproduksi laki-laki. Kurkumin adalah antioksidan terkenal yang memiliki aktivitas pengangkutan ROS yang sangat baik.¹⁶ Antioksidan kurkumin alami mungkin memiliki efek perlindungan terhadap kerusakan testis.¹⁷ Menurut penelitian Kanter (2013), kurkumin mengatur penurunan stres oksidatif dan mengurangi kerusakan testis dan kematian germ sel secara apoptosis pada tikus diabetes yang diinduksi dengan STZ.

Berdasarkan uji statistik terdapat perbedaan yang signifikan kelompok kontrol negatif (K-) yang hanya diberikan makan dan minum standard, dengan kelompok perlakuan yang diberi rifampisin peroral dan ekstrak temulawak peroral dosis bertingkat. Hasil ini menunjukkan bahwa gambaran mikroskopis testis pada mencit balb/c yang diberi ekstrak temulawak berbeda dengan gambaran

mikroskopis testis pada mencit balb/c yang tidak diberi perlakuan apapun. Hal dikarenakan bahwa pemberian temulawak dalam waktu 14 hari sesuai penelitian ini belum menunjukkan perbaikan yang baik secara total (efek preventif belum maksimal), tetapi sudah ada hasil yang lebih baik jika dibandingkan tidak diberikan ekstrak temulawak.

Hasil uji beda pada kelompok kontrol positif (K+) yang diberi rifampisin dengan kelompok perlakuan 1 (P1), yang diberi rifampisin dan ekstrak temulawak per oral menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Akan tetapi pada analisis deskriptif skor derajat kerusakan tubulus seminiferus testis mencit balb/c menunjukkan peningkatan pada rerata skor derajat kerusakan pada kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), dan kelompok perlakuan 3 (P3) yang menandakan terdapat efek preventif atau perbaikan sesuai dengan peningkatan dosis sehingga dapat dikatakan bahwa dosis kelompok perlakuan 1 (P1) belum menunjukkan efek yang signifikan.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian rifampisin

dengan dosis 7 mg/20grBB/hari selama 14 hari berpengaruh menurunkan jumlah sel spermatogonia, spermatosit primer, dan spermatid pada testis mencit balb/c sehingga menggambarkan kerusakan tubulus seminiferus.

Saran

Perlu dilakukan penelitian mengenai faktor selain reactive oxygen species (ROS) yang dapat menimbulkan gangguan tahapan spermatogenesis pada testis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sari ID, Yuniar Y, Syaripuddin M. Studi Monitoring Efek Samping Obat Antituberkulosis Fdc Kategori 1 Monitoring Study on the Side Effects of Tb Drugs Therapy Fdc Category 1 in Media Litbangkes. 2014;24(1):28–35.
2. Randy Adhi Nugroho. Studi Kualitatif Faktor Yang Melatarbelakangi Drop Out Pengobatan Tuberkulosis Paru. Kemas [Internet]. 2011;7(1):83–90. Available from: <http://journal.unnes.ac.id/index.php/kemas>
3. Dr. Supriyanto. Profil Kesehatan Indonesia. 2014. 95-97 p.
4. WHO. Global Tuberculosis Control 2011. World Heal Organ. 2011;
5. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Glob Tuberc Rep 2012 [Internet]. 2012;1–98. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html
6. Gilman LEI, Goodman A. Goodman and Gilman's: Dasar Farmakologi Terapi. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2012. 1246-1252 p.
7. Utomowati NA. Evaluasi Pengobatan Tuberkulosis Paru pada Pasien Dewasa di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta tahun 2005. Fak Farm Univ Sanata Dharma. 2007;
8. Aktas C, Kanter M, Erboğa M, Öztürk S. Anti-apoptotic effects of curcumin on cadmium-induced apoptosis in rat testes. Toxicol Ind Health [Internet]. 2012 Mar [cited 2018 Mar 13];28(2):122–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632575>
9. Aktas C, Kanter M, Kocak Z. Antiapoptotic and proliferative activity of curcumin on ovarian follicles in mice exposed to whole body ionizing radiation. Toxicol Ind Health [Internet]. 2012 Oct 10 [cited 2018 Mar 13];28(9):852–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

- 22075690 Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675339>
10. Noorafshan A, Karbalay-Doust S, Valizadeh A, Aliabadi E. Ameliorative effects of curcumin on the structural parameters of seminiferous tubules and Leydig cells in metronidazole-treated mice: A stereological approach. *Exp Toxicol Pathol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2018 Mar 13];63(7–8):627–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20627677>
11. Mohamadpour M, Noorafshan A, Karbalay-doust S, Aliabadi E. Protective effects of curcumin co-treatment in rats with establishing chronic variable stress on testis and reproductive hormones. *Int J Reprod Biomed* [Internet]. 2017 Jul [cited 2018 Mar 13];15(7):447–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29177247>
12. Kanter M, Aktas C, Erboğa M. Curcumin attenuates testicular damage, apoptotic germ cell death, and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57(9):1578–85.
13. Dewi A. Peranan Reactive Oxygen Species (Ros) Dari Mitokondria Pada Resistensi Silang (Cross-Resistance) Antara Radiasi Dan Docetaxel. 2013;
14. Gunes S, Al-Sadaan M, Agarwal A. Spermatogenesis, DNA damage and DNA repair mechanisms in male infertility. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2015;31(3):309–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.06.010>
15. Ko EY, Sabanegh ES, Agarwal A. Male infertility testing: reactive oxygen species and antioxidant capacity. *Fertil Steril* [Internet]. 2014 Dec [cited 2018 Mar 16];102(6):1518–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25458618>
16. Ak T, Gülçin I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2008 Jul 10 [cited 2018 Mar 17];174(1):27–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18547552>
17. Kandemir FM, Benzer F, Yildirim NC, Ozdemir N. Compensatory effects of curcumin on cisplatin-induced toxicity in rabbit testis. *J Med Plants Res*. 2011;5(3):456–61.