

UPAYA MENURUNKAN RADIKAL BEBAS DENGAN EKSTRAK BUNGA CEMPAKA PADA TIKUS MODEL MENOPAUSE

Luluk Fajria Maulida^{1*}, Endang Sri Wahyuni²

¹STIKES Aisyiyah Surakarta, Jl. Ki Hajar Dewantara No. 10 Ketingan, Surakarta

²STIKES Aisyiyah Surakarta, Jl. Ki Hajar Dewantara No. 10 Ketingan, Surakarta

E-mail: endang_sw46@yahoo.com

Received: January 2018 | Revised: January 2018 | Accepted: February 2018

ABSTRAK

Pendahuan: Menopause atau terhentinya haid teratur mulai usia 50 tahun adalah proses alami yang pasti terjadi pada wanita. Murunnya hormon estrogen akibat menopause menyebabkan terjadinya peningkatan radikal bebas. Ketidak seimbangan jumlah radikal bebas dengan jumlah antioksidan menyebabkan tubuh mengalami stres oksidatif, yang merupakan penyebab awal terjadinya masalah kesehatan. Bunga Cempaka (*Michelia champaca* L) kaya akan flavonoid berfungsi sebagai antioksidan sebagai alternatif upaya menurunkan jumlah radikal bebas. **Tujuan** penelitian ini adalah Membuktikan pengaruh pemberian ekstrak bunga Cempaka terhadap Kadar MDA pada tikus model menopause. **Metode** penelitian yang digunakan adalah experimental design dengan pendekatan post test only control group design. Sampel penelitian menggunakan hewan coba tikus *Rattus novergicus* strain Wistar sejumlah 28 ekor. **Hasil:** Data sebelumnya di lakukan uji asumsi normalitas Saphiro Wilk didapatkan p-value 0,679 lebih dari $\alpha = 0,05$ ($p > 0,05$) dengan arti bahwa asumsi normalitas pada variabel kadar MDA telah terpenuhi. Uji homogenitas ragam dengan uji Levene didapatkan p-value 0,128 lebih dari 0,05 ($p > 0,05$) dengan arti bahwa asumsi homogenitas ragam pada variabel kadar MDA telah terpenuhi. Pengujian pengaruh pemberian Ekstrak bunga Cempaka terhadap Kadar MDA dengan menggunakan ANOVA didapatkan p-value 0,000 lebih kecil daripada $\alpha = 0,05$ ($p < 0,05$). Dapat diartikan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan Kadar MDA antar kelompok, baik kelompok kontrol maupun perlakuan. Berdasarkan hasil uji LSD 5% perbandingan antara kelompok kontrol (K) dengan perlakuan, menggambarkan bahwa penurunan Kadar MDA secara signifikan didapatkan pada kelompok perlakuan dengan dosis 300 mg/KgBB (Dosis 3). Berdasarkan hasil analisis regresi kadar MDA dengan menggunakan model regresi polynomial, didapatkan koefisien determinasi sebesar 90.72%. Pemberian ekstrak bunga Cempaka mampu mempengaruhi terhadap perubahan kadar MDA sebesar 90.72%. Sisanya sebesar 9.28% dijelaskan oleh faktor lain yang tidak terlibat dalam penelitian. **Kesimpulan:** Terdapat pengaruh yang signifikan pemberian ekstrak bunga Cempaka terhadap Kadar MDA pada tikus model menopause. Dosis ke 3(300mg/KgBB) mampu menurunkan kadar MDA mendekati kondisi tikus normal.

Kata kunci : radikal bebas; bunga cempaka; menopause

ABSTRACT

Introduction: Menopause or regular cessation of menstruation from the age of 50 years is a natural process that must occur in women. The decrease in estrogen hormone caused by menopause causes an increase in free radicals. Unbalance the amount of free radicals with the amount of antioxidants causes the body to experience oxidative stress, which is the initial cause of health problems. Cempaka flower (*Michelia champaca* L) is rich in flavonoids as antioxidants as an alternative to decrease the amount of free radicals. The purpose of this study was to prove the effect of giving Cempaka flower extract on MDA content in mouse model of menopause. **Method** used is experimental design with post test only control group design approach. The samples of the study were *Rattus norvegicus* strain Wistar of 28 rats. **Result:** The previous data was tested for assumption of normality of Saphiro Wilk obtained p -value 0,679 more than $\alpha = 0,05$ ($p > 0,05$) with meaning that normality assumption in variable of MDA content have been fulfilled. Variable homogeneity test with Levene test obtained p -value 0,128 more than 0,05 ($p > 0,05$) with the meaning that assumption homogeneity of variable at variable of MDA level have been fulfilled. Testing effect of Cempaka flower extract on MDA content using ANOVA obtained p -value 0.000 smaller than $\alpha = 0,05$ ($p < 0,05$). It can be interpreted that there are significant differences between MDA levels between groups, both control and treatment groups. Based on LSD 5% comparison between control group (K) and treatment, it was shown that decreased MDA level was significantly found in treatment group with dose 300 mg / KgBB (Dose 3). Based on regression analysis of MDA content by using polynomial regression model, obtained coefficient of determination equal to 90.72%. The giving of Cempaka flower extract can influence to change of MDA level 90,72%. The remaining 9.28% is explained by other factors not involved in the research. **Conclusion:** There is significant effect of giving Cempaka flower extract to MDA content in mouse model of menopause. The 3rd dose (300mg / KgBB) can decrease MDA levels near normal mouse conditions.

Keywords : free radicals; flower of cempaka; menopause

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Menopause atau terhentinya haid teratur yang biasa dimulai pada usia 50 tahun, adalah proses alami yang pasti terjadi pada wanita. Jumlah perempuan di dunia yang memasuki masa menopause, diperkirakan mencapai 1,2

milyar orang pada tahun 2030. Sementara jumlah wanita menopause di Indonesia pada tahun 2025, diperkirakan terdapat 60 juta orang menurut badan pusat statistik (BPS).

Patofisiologi terjadinya menopause pada wanita yaitu, hilangnya fungsi ovarium secara bertahap dan menurunnya kemampuannya

dalam merespon rangsangan hormon-hormon hipofisis untuk menghasilkan hormon steroid. Saat dilahirkan wanita mempunyai kurang lebih 750.000 folikel primordial. Dengan meningkatnya usia jumlah folikel tersebut akan semakin berkurang. Pada usia 40-44 tahun rata-rata jumlah folikel primordial menurun sampai 8300 buah, yang disebabkan oleh adanya proses ovulasi pada setiap siklus haid, juga karena adanya apoptosis. Yaitu proses folikel primordial yang mati dan terhenti pertumbuhannya. Proses tersebut terjadi terus-menerus selama kehidupan seorang wanita, hingga pada usia sekitar 50 tahun fungsi ovarium menjadi sangat menurun. Apabila jumlah folikel mencapai jumlah yang kritis, maka akan terjadi gangguan sistem pengaturan hormon yang berakibat terjadinya insufisiensi korpus luteum, siklus haid anovulatorik dan pada akhirnya terjadi oligomenore dan amenorhoe. Kondisi tersebut menyebabkan hipoestrogen pada wanita menopause (Fritz & Speroff, 2011).

Wanita pasca menopause akan mengalami penurunan produksi kadar hormon estrogen didalam tubuhnya (Fritz & Speroff, 2011). Estrogen berfungsi sebagai antioksidan endogen mempunyai peran menghambat

kerusakan oksidatif dan protektif terhadap penyakit degeneratif. Menurunnya jumlah estrogen sebagai antioksidan alami dapat menyebabkan meningkatnya radikal bebas dalam tubuh (Wahyuni dan Purwaningsih, 2016). Asupan antioksidan dari luar tubuh diperlukan untuk membantu para wanita menopause mengurangi resiko penyakit degenerative akibat peningkatan radikal bebas (Wahyuni dan Putri, 2017).

Asupan antioksidan eksogen yang terdapat dalam berbagai sumber bahan makanan, dan bahan herbal atau tanaman obat adalah sebagai alternative yang relatif aman dan telah banyak digunakan (Khan *et al*, 2007). Salah satunya adalah bunga cempaka (*Michelia champaca L*). Bunga tersebut merupakan tanaman bunga tropis yang banyak dijumpai di tanah Indonesia. Berdasarkan hasil penelitian bunga cempaka kaya akan flavonoid dan berfungsi sebagai antioksidan. Bunga cempaka putih juga mengandung alkaloid, flavonoid, dan saponin. Kandungan metabolit sekunder ini tersebar mulai dari akar, daun, dan kulit kayu (Bawa, 2011).

Jumlah antioksidan yang tidak seimbang dengan jumlah radikal bebas dalam tubuh, akan menyebabkan kondisi stress oksidatif

(Wahyuni, 2017). Pemeriksaan untuk mengetahui stress oksidatif yang disebabkan oleh peningkatan radikal bebas dalam tubuh, dapat dilakukan dengan pemeriksaan kadar MDA (Murray *et al*, 2012 dan Wahyuni, *et al*, 2016). MDA merupakan produk akhir yang stabil dari radikal bebas yang disebabkan oleh peroksidasi lipid(Murray *et al*, 2012). Hasil pemeriksaan kadar MDA berfungsi sebagai penanda yang dapat diandalkan untuk penilaian radikal bebas (Wahyuni, 2017).

Rumusan masalah

Apakah ekstrak bunga Cempaka (*Michelia champaca L*) dapat menurunkan radikal bebas (kadar MDA) pada tikus model menopause?

Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum
Membuktikan pengaruh pemberian ekstrak bunga Cempaka terhadap Kadar MDA pada tikus model menopause.
2. Tujuan Khusus
 - a. Diketuinya kadar MDA tikus model menopause.
 - b. Diketuinya kadar MDA setelah pemberian ekstrak bunga Cempaka (*Michelia champaca L*) pada tikus model menopause.

METODE DAN BAHAN

Desain penelitian yang digunakan adalah *experimental design* dengan pendekatan *post test only control group design*. Penelitian ini menggunakan tikus *Rattus novergicus strain* Wistar sejumlah 28 ekor, yang terbagi menjadi 4 kelompok dipilih secara acak. 3 kelompok perlakuan dengan 3 dosis pemberian ekstrak bunga cempaka dan 1 kelompok control.

Ekstraksi bunga *Cempaka* dilakukan dengan metode maserasi. Ekstrak bunga *Cempaka* diberikan secara oral pada kelompok perlakuan 1 (100 mg/KgBB), perlakuan 2 (200 mg/KgBB) dan perlakuan 3 (300 mg/KgBB) selama 15 hari pada tikus model menopause.

Pembuatan tikus model menopause dengan cara VCD selama 15 hari secara intraperitoneal dengan dosis 160 mg/Kg BB untuk menghambat perkembangan folikel, sehingga kadar estrogen endogen menjadi berkurang. Tikus yang memiliki kadar estrogen serum <100µg dinyatakan sebagai tikus model menopause. Pengukuran kadar estrogen pada hari ke 14 setelah injeksi VCD melalui serum yang diambil melalui ekor tikus

Setelah masa perlakuan selesai, hewan coba diterminasi di Laboratorium Faal FK

Universitas Brawijaya. Pengambilan serum darah dari jantung tikus pada saat setelah diauthanasia kemudian di sentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 1000 rpm. Pemeriksaan MDA dengan menggunakan metode asam tiobarbiturat (TBA), dan pengukuran kadar MDA dengan teknik Spektrofotometry.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. *Pengujian Asumsi yang Melandasi ANOVA*

Pengujian asumsi normalitas dilakukan dengan menggunakan uji Saphiro-Wilk. Pada variabel Kadar MDA didapatkan p-value 0.679 lebih dari $\alpha = 0,05$ ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa asumsi normalitas pada variabel tersebut telah terpenuhi. Pengujian asumsi homogenitas ragam dilakukan dengan menggunakan uji Levene. Berdasarkan pada hasil pengujian asumsi homogenitas ragam, ditunjukkan bahwa pada variabel kadar MDA didapatkan p-value 0.128 lebih dari 0.05 ($p > 0.05$). Oleh karena itu, asumsi homogenitas ragam pada variabel tersebut telah terpenuhi. Dapat disimpulkan bahwa variable kadar MDA

asumsi normalitas dan homogenitas ragam terpenuhi, hal tersebut yang mendasari pengujian hipotesisi dengan menggunakan ANOVA.

2. *Pengujian Pengaruh Ekstrak bunga Cempaka (Michelia champaca L) Terhadap Kadar MDA dengan Uji ANOVA*

Dilakukan pengujian untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak bunga *Cempaka (Michelia champaca L)* terhadap Kadar MDA dengan menggunakan ANOVA yang dilanjutkan dengan uji lanjut LSD 5%. Berikut hasil pengujian pengaruh pemberian Ekstrak bunga *Cempaka* terhadap Kadar MDA dengan menggunakan ANOVA yang dilanjutkan dengan uji lanjut LSD 5%.

Tabel 1. Pengujian Pengaruh Ekstrak bunga *Cempaka* Terhadap Kadar MDA dengan ANOVA dan Uji LSD 5%

Perlakuan	Mean ± SD	p-value
Kontrol	1.37 ± 0.61 ^a	0.000
D1	4.31 ± 0.3 ^b	
D2	4.56 ± 0.45 ^b	
D3	1.25 ± 0.67 ^a	

Keterangan: Pada rata-rata ± sd jika memuat huruf yang berbeda berarti ada perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$) dan jika memuat huruf yang sama berarti tidak ada perbedaan yang bermakna ($p > 0.05$).

Berdasarkan pada hasil analisis dengan menggunakan ANOVA, didapatkan p-value sebesar 0.000, lebih kecil daripada $\alpha = 0,05$ ($p < 0,05$). Sehingga dari pengujian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan pemberian ekstrak bunga *Cempaka (Michelia champaca L)* terhadap kadar MDA. Atau dengan kata lain, terdapat perbedaan yang signifikan kadar MDA antar kelompok, baik kelompok kontrol maupun perlakuan.

Berdasarkan pada hasil uji LSD 5 % pada Tabel 1. di atas, pada perbandingan antara kelompok kontrol (K) dengan perlakuan, ditunjukkan bahwa peningkatan kadar MDA secara signifikan didapatkan pada kelompok perlakuan dengan dosis 100 mg/KgBB (D1) dan 200 mg/KgBB (D2). Hal ini ditunjukkan dari nilai rata-rata \pm sd kelompok kontrol lebih rendah dan memuat huruf yang berbeda jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan D1 dan D2. Sedangkan jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan dosis 300 mg/KgBB (D3), rata-rata kadar MDA kelompok kontrol tidak berbeda signifikan dengan kelompok D3. Hal ini ditunjukkan dari nilai rata-rata \pm sd

kelompok kontrol memuat huruf yang sama dengan kelompok perlakuan D3. Dari pengujian ini ditunjukkan bahwa ekstrak bunga *Cempaka (Michelia champaca L)* dengan dosis 100 mg/KgBB (D1) dan 200 mg/KgBB (D2) justru meningkatkan Kadar MDA secara signifikan.

Perbandingan antara kelompok perlakuan, ditunjukkan bahwa rata-rata Kadar MDA antara kelompok perlakuan D1 dan D2 tidak berbeda signifikan. Hal ini ditunjukkan dari nilai rata-rata \pm sd kelompok perlakuan D1 dan D2 memuat huruf yang sama. Dari pengujian ini dibuktikan bahwa pemberian ekstrak bunga *Cempaka (Michelia champaca L)* dengan dosis 100 mg/KgBB (D1) dan 200 mg/KgBB (D2) memiliki pengaruh yang sama dalam meningkatkan kadar MDA. Sedangkan, pada kelompok perlakuan dengan dosis 300 mg/KgBB (D3) terjadi penurunan kadar MDA. Kelompok perlakuan 3 memuat huruf yang sama dengan kelompok kontrol, sehingga dapat disimpulkan pada kelompok 3 kadar MDA menurun hingga dibawah angka rata-rata kelompok kontrol, namun tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol.

Pengukuran kadar MDA sebagai parameter radikal bebas digunakan dengan pertimbangan, bahwa MDA merupakan produk akhir yang stabil dari radikal bebas yang disebabkan oleh peroksidasi lipid. Malondialdehyde (MDA) hanya dibentuk oleh asam lemak dengan tiga atau lebih ikatan rangkap dan digunakan sebagai ukuran peroksidasi lipid bersama dengan etana dari dua karbon terminal asam lemak C₃ dan pentana dari lima karbon terminal asam lemak C₆ (Murray et al., 2012).

Target utama peroksidasi oleh ROS adalah asam lemak tak jenuh majemuk (PUFA) dalam lipid membran. PUFA didegradasi oleh radikal-radikal bebas membentuk MDA. Pemeriksaan kadar MDA dalam serum berfungsi sebagai sebuah penanda kerusakan seluler akibat radikal bebas. Peroksidasi lipid dapat menghasilkan oksigen tunggal, hidroperoksida dan epoksida lipid. MDA adalah metabolit utama pada asam lemak arakidonat yang merupakan aldaheida hasil peroksidasi lipid (Murray *et all.*, 2012).

Tikus model menopause pada penelitian ini dibuat menyerupai kondisi tikus yang

mengalami menopause, sehingga kadar estrogennya rendah. Pada wanita yang mengalami menopause juga mengalami turunnya kadar estrogen (hipoestrogen). Perubahan terjadi dalam sistem vaskularisasi ovarium sebagai akibat proses penuaan dan terjadinya sklerosis pada sistem pembuluh darah ovarium diperkirakan sebagai penyebab gangguan vaskularisasi ovarium. Pada usia menopause berat ovarium tinggal setengah sampai sepertiga dari berat sebelumnya. Terjadinya proses penuaan dan penurunan fungsi ovarium menyebabkan ovarium tidak mampu menjawab rangsangan hipofisis untuk menghasilkan hormon steroid (Fritz & Speroff, 2011).

Wanita menopause beresiko terkena penyakit: Osteoporosis; Penyakit jantung; Risiko kanker payudara; Kanker leher rahim (servik); Kanker rahim; Obesitas; Diabetes; Hipertensi. Semua penyakit degenerative tersebut meningkat risikonya karena turunnya kadar estrogen sebagai antioksidan alami dalam tubuh (Wahyuni dan Putri (2017).

Pembentukan radikal bebas dalam tubuh dapat melalui proses metabolisme sel normal, respirasi, atau reaksi tubuh oleh faktor dari luar

seperti: polusi, sinar matahari, asap rokok, zat racun. Peningkatan radikal bebas bisa terjadi karena faktor endogen dan eksogen ataupun keduanya memicu ROS yang berlebihan. Faktor endogen dipicu oleh peningkatan metabolisme, proses penyakit atau inflamasi, kekurangan ataupun kelebihan gizi, kondisi stres. Faktor eksogen dipicu oleh terpapar polutan atau zat kimia secara terus menerus, paparan UV, konsumsi alkohol. Faktor endogen dan eksogen saling mendukung untuk meningkatkan jumlah ROS dalam tubuh. Seiring bertambahnya usia seseorang juga meningkatkan jumlah radikal bebas dalam tubuh (Winarsi, 2007, Muchtadi, 2013).

Penelitian ini mencoba memberi treatment antioksidan yang bersumber dari bunga cempaka pada tikus menopause. Berdasarkan hasil uji ANOVA menggambarkan terdapat pengaruh yang signifikan pemberian treatment ekstrak bunga cempaka terhadap kadar MDA. Walaupun hasil penelitian belum memuaskan karena ternyata penurunan kadar MDA hanya terjadi pada kelompok ketiga, dan mendekati kondisi kadar MDA

pada kelompok kontrol atau kelompok normal. Namun kelompok ke 3 pun belum menunjukkan penurunan kadar MDA yang lebih signifikan. Kondisi penurunan kadar MDA belum secara signifikan bisa dipengaruhi karena perlakuan pemberian ekstrak bunga cempaka yang kurang lama, atau juga dikarenakan dosis yang masih perlu ditingkatkan. Pada kelompok ke 2 dan ke 3 mengalami peningkatan kadar MDA, hal tersebut bisa saja dipengaruhi oleh faktor perlakuan VCD (pembuatan tikus menopause) atau bisa juga disebabkan oleh perlakuan sonde saat memberikan ekstrak bunga cempaka.

3. *Pengujian Regresi Pengaruh Ekstrak bunga Cempaka (*Michelia champaca L*) Terhadap Kadar MDA*

Diketahuinya pengaruh pemberian ekstrak bunga Cempaka terhadap kadar MDA, dapat dilakukan pengujian dengan menggunakan analisis analisis regresi. Berdasarkan hasil analisis, didapatkan hasil analisis regresi sebagai berikut:

Tabel 2. Hasil Analisis Regresi Kadar MDA

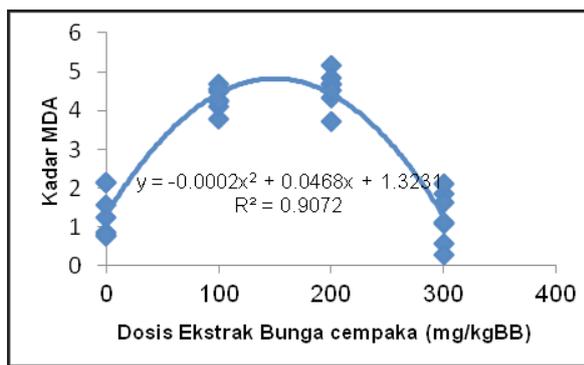
Variabel Terikat	Persamaan Regresi	p-value	Korelasi dan p-value	R-Square
Kadar MDA	$Y = 2.887 - 0 X$	0.969	$r = -0.008$ $p = 0.969$	0.01%

Dimana :

Y : Kadar MDA

X : Dosis Ekstrak bunga Cempaka

Berikut model regresi polynomial untuk menjelaskan pengaruh pemberian ekstrak bunga Cempaka terhadap kadar MDA:



Gambar 1. Pengaruh Ekstrak bunga Cempaka terhadap Kadar MDA

Berdasarkan pada gambar 1 dapat dijelaskan bahwa dengan menggunakan model regresi polynomial, didapatkan koefisien determinasi sebesar 90.72%. Pemberian ekstrak bunga Cempaka mampu mempengaruhi terhadap perubahan kadar MDA sebesar 90.72%. Sisanya sebesar 9.28% dijelaskan oleh faktor lain yang tidak terlibat dalam penelitian.

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak bunga cempaka berpengaruh terhadap jumlah radikal bebas dalam tubuh. banyak sekali manfaat yang didapat dari bunga cempaka, salah satunya sebagai antioksidan untuk meredam radikal bebas dalam tubuh. Bunga cempaka yang kaya akan kandungan flavonoid merupakan senyawa polifenol dengan susunan C6-C3-C6 sebagai kerangka dasar yang berfungsi antioksidan. Senyawa flavonoid dilaporkan juga memiliki berbagai aktivitas biologis, seperti antibakteri, antiulser, antidepresan, dan antitumor (Dwicandra *et al*, 2013).

Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya oleh Gowda *et al* (2014). Gowda melakukan percobaan terhadap kultur sel, bahwa flavonoid memiliki efek biologis untuk memodulasi jalur sinyal pada sel. Sel mampu menanggapi berbagai tekanan atau sinyal yang berbeda dengan meningkatkan atau menurunkan ketersediaan protein spesifik. Kejadian yang kompleks yang menyebabkan perubahan dalam ekspresi gen tertentu yang dikenal sebagai jalur sinyal sel atau jalur transduksi sinyal. Jalur ini mengatur proses sel banyak, termasuk pertumbuhan, proliferasi, dan kematian (apoptosis). Konsentrasi

intraseluler dari flavonoid yang diperlukan untuk mempengaruhi jalur sel-sinyal yang jauh lebih rendah dari yang dibutuhkan untuk mempengaruhi kapasitas antioksidan seluler. Metabolit flavonoid dapat mempertahankan kemampuan mereka untuk berinteraksi dengan protein sel-sinyal bahkan jika aktivitas antioksidan mereka berkurang. Dengan fungsi tersebut, flavonoid sekaligus dapat mencegah terjadinya penyakit kanker dan penyakit kardiovaskuler atau CVD.

KESIMPULAN DAN SARAN

Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan pemberian

ekstrak bunga Cempaka terhadap Kadar MDA tikus model menopause.

Saran untuk penelitian selanjutnya yaitu: dilakukan pemeriksaan lebih lanjut dengan paparan ekstrak bunga Cempaka lebih lama dan dengan dosis bertingkat yang lebih bervariasi untuk mengetahui efek jangka panjang dari penggunaan ekstrak tersebut. Perlu dilakukan pemeriksaan dan penelitian lebih lanjut mengenai histologi dari organ ovarium dan uterus tikus untuk mengetahui efek pada organ target. Perlu dilakukan pemeriksaan kadar hormonal untuk mengetahui efek ekstrak bunga cempaka terhadap keseimbangan hormone tikus model menopause.

DAFTAR PUSTAKA

- A.Fritz, M. & Speroff, L. 2011. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Lippincott Williams&Wilkins, Wolters kluwer.
- Bawa, IGAG., Aktivitas antioksidan dan anti jamur Senyawa Atsiri Bunga Cempaka Putih(Michelia Alba). *Jurnal Kimia.*, 2011. 5 (1)
- Dwicandra, N.M.O., Astuti, M.A.P., Ariantari,N.P., Yowani, S.C., 2013. Skrining Kandungan Kimia Ekstrak Etanol 80 % kulit batang Michelia Champaca L. *Jurnal Farmasi Udayana*. Vol.3 No.2.
- Gowda, A., Shanbhag, V., Bangalore, E., Shenoy, S., Prabhu, K., Narayanareddy, Shanbha, M., 2014. The wound healing property of ethanolic extract of Michelia champaca flowers in diabetic rats. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2014; 3(6): 1036-1042.

- Khan, S.A., Priyamvada, S., Arivarasu, N., Khan, S., and Yusufi, A.N.K., 2007. Influence of Green Tea on Enzyme of Carbohydrate Metabolism, Antioxidant Defense and Plasma Membrane in Rat Tissue, *Journal Nutrition*. **23**: 687-695.
- Muchtadi, D., *Antioksidan & Kiat Sehat Di Usia Produktif* 2013, Bandung: Alfabeta.
- Murray, R. K., Granner, D. K. & Rodwell, V. W. 2012. *Biokimia Harper*, Jakarta, Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Wahyuni, E.S., 2017. *Kontrasepsi Hormonal Progesteron*, Surakarta, Penerbit Pustaka Hanif.
- Wahyuni, E.S., Efek Paparan Depo Progestin Terhadap Hormon Pengatur Nafsu Makan (Leptin) Dan Berat Badan Pada Tikus Putih Betina. *Jurnal Kebidanan Indonesia*, 2016. **7**(1).
- Wahyuni, E.S., I.W.A. Wiyasa, And N. Nurdiana, Combined High Dose Vitamin C And E Increases Oxidative Stress And Visceral Fat Mass In Rats Treated By Depot-Medroxyprogesterone Acetate. *Middle East Fertility Society Journal*. 2016. **21**(4): P. 259-263.
- Wahyuni, E.S., Purwaningsih, W., Kombinasi Vitamin E dan C Menurunkan Diameter Sel Lemak pada Tikus Putih Betina yang Dipapar Depo Progestin. *Prosiding Seminar Nasional & Internasional*, 2016. **1**(1): P.99-107.
- Wahyuni, ES., Putri, AK., Upaya Mencegah Efek Samping Penggunaan Kotrasepsi Depo Progestin dengan Teh Hijau. *Gaster Jurnal Ilmu Kesehatan*. 2017. **15**(1): P.87-97.
- Winarsi, H. 2007. *Antioksidan alami dan Radikal Bebas*, Yogyakarta, Penerbit Kanisius.