

## DIET TINGGI KOLESTEROL MENURUNKAN SEKRESI HORMON TESTOSTERON: STUDI LITERATUR

I Gede Widhiantara<sup>1\*</sup>, I Wayan Rosiana<sup>2</sup>, I Gde Made Sudyadnyana Sandhika<sup>3</sup>,  
Putu Angga Wiradana<sup>4</sup>

<sup>1234</sup>Program Studi Biologi, Universitas Dhyana Pura  
Email: widhiantara@undhirabali.ac.id

### ABSTRAK

Kajian ini bertujuan untuk mengetahui bahwa pola makan tinggi kolesterol menyebabkan kadar kolesterol dalam darah dan jaringan melebihi kadar normal sehingga meningkatkan produksi radikal bebas dalam tubuh terutama lipid peroksida yang merupakan salah satu penyebab infertilitas pada pria. Telah banyak penelitian yang membuktikan hubungan peningkatan radikal bebas dengan gangguan fungsi reproduksi pria khususnya penurunan sekresi testosteron. Testosteron merupakan hormon reproduksi utama pada pria atau hewan jantan yang dihasilkan melalui proses steroidogenesis pada sel Leydig testis. Dampak tingginya kadar kolesterol dalam darah menurunkan sekresi testosteron antara lain melalui peningkatan produksi radikal bebas sehingga menghambat sekresi *Luteinizing Hormone* (LH), menghambat enzim-enzim atau protein yang berperan dalam steroidogenesis seperti StAR, enzim sitokrom p450scc, *3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase*, *17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase*, dan secara seluler merusak morfologi serta fungsi sel Leydig.

Kata kunci: Kolesterol, Steroidogenesis, Sel Leydig, Testosterone.

### ABSTRACT

*This study aims to discover that a high-cholesterol diet causes cholesterol levels in the blood and tissues to exceed normal levels, thereby increasing the production of free radicals in the body, especially lipid peroxide, which causes infertility in men. Many studies have proven the relationship between increased free radicals and impaired male reproductive function, significantly decreased secretion of testosterone. Testosterone is the main reproductive hormone in men or male animals which is produced through the process of steroidogenesis in the Leydig cells of the testis. The impact of high blood cholesterol levels on reducing testosterone secretion is through increasing free radical production thereby inhibiting Luteinizing Hormone (LH) secretion, inhibiting enzymes or proteins that play a role in steroidogenesis such as StAR, cytochrome p450scc enzymes, 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, and cellular damage to the morphology and function of Leydig cells.*

*Keywords: Cholesterol, Steroidogenesis, Leydig cells, Testosterone*

### PENDAHULUAN

Kolesterol adalah salah satu bentuk lemak yang secara alami terdapat dalam makanan yang berasal dari sumber hewani. Selain itu tubuh memiliki kemampuan mensintesa kolesterol oleh hati dan usus halus. Sekitar 70-80% kolesterol dihasilkan oleh tubuh, sisanya berasal dari makanan yang kita konsumsi. Pada struktur sel, lemak berperan sangat penting menyusun membran sel yang dikenal dengan *lipid bilayer*. Selain itu lemak atau kolesterol merupakan sumber energi utama tubuh dan bahan dasar hormon steroid. Namun kadar kolesterol yang berlebih beresiko meningkatkan potensi penyakit degeneratif seperti penyakit jantung koroner, obesitas sentral, dislipidemia, stroke, diabetes hingga menurunkan fertilitas atau kesuburan. Kondisi kadar kolesterol darah di atas kadar normal (>200 mg/dL) disebut dengan hiperkolesterolemia (Widhiantara & Jawi, 2022; Widhiantara *et al.*, 2021d). Pola hidup sedentari yakni kurang aktifitas fisik, pola makan

dengan nutrisi tidak seimbang serta cenderung tinggi kolesterol dapat meningkatkan kadar kolesterol intrasel dan kolesterol tersebut akan disimpan sebagai ester kolesterol (Widhiantara *et al.*, 2022). Disamping itu, diet tinggi kolesterol menyebabkan kadar LDL di dalam sirkulasi darah meningkat karena terjadinya penurunan aktivitas gen transkripsi reseptor LDL (Setiawan *et al.*, 2021). Kondisi hiperkolesterolemia berperan signifikan dalam peningkatan produksi radikal bebas dan ketidaksesuaian perkembangan lipid peroksida pada tingkat jaringan yang memicu stres oksidatif. Anion superoxide, yang merupakan salah satu *Reactive Oxygen Species* (ROS) penyebab stres oksidatif dapat ditingkatkan produksinya oleh aktivitas enzim NADPH oksidase yang meningkat pada hiperkolesterolemia (Cai and Harrison, 2000).

Testosteron merupakan hormon reproduksi utama pada pria yang berperan penting pada

spermatogenesis. Selain itu testosteron juga berfungsi non-reproduktif seperti untuk pertumbuhan massa otot dan tulang (Widhiantara *et al.*, 2012; Widhiantara, 2020). Terdapat hubungan yang signifikan antara hiperkolesterolemia terhadap penurunan sekresi testosteron. Walaupun kolesterol adalah bahan dasar hormon testosteron pada pria, namun kadar yang tinggi di dalam darah maupun jaringan memicu radikal bebas terutama terbentuknya lipid peroksida. Penelitian sebelumnya oleh Bashandy (2007) bahwa penurunan sekresi testosteron plasma pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak akibat dari terganggunya poros hipotalamus-hipofise-testis, degenerasi sel Leydig, reduksi diameter nukleus sel Leydig, menurunnya aktivitas testikular dari *17 $\beta$ -hidroksisteroid dehydrogenase*. Hal ini diperkuat dengan hasil penelitian berikutnya bahwa induksi pakan tinggi kolesterol meningkatkan kadar malondialdehid (MDA) dan menurunkan sekresi hormon LH yang berperan penting menstimulasi testis untuk menghasilkan testosteron (Widhiantara *et al.*, 2021d).

Jadi dari penjelasan sebelumnya untuk mengetahui bagaimana penurunan sekresi testosteron akibat diet tinggi kolesterol maka perlu dikaji teori maupun hasil-hasil penelitian sebelumnya yang mendukung temuan tersebut. Dalam kajian ini sumber referensi yang digunakan dibatasi pada hubungan peningkatan kadar kolesterol dengan resiko stres oksidatif dan bagaimana pengaruhnya terhadap sistem reproduksi khususnya jaringan testis, hormon testosteron serta enzim-enzim yang berperan dalam steroidogenesis.

#### Hiperkolesterolemia dan Stres oksidatif

Lemak disebut juga lipid adalah biomolekul berfungsi sebagai sumber energi utama dalam proses metabolisme. Selain diperoleh dari makanan, lemak juga dibentuk oleh tubuh terutama di hati dan disimpan di dalam sel-sel lemak (Widhiantara *et al.*, 2020). Kolesterol dan trigliserida merupakan dua jenis lemak utama dalam darah. Lipoprotein merupakan lemak yang berikatan dengan protein lalu masuk ke dalam aliran darah (Calonge, 2018). Lipoprotein dibedakan atas ukuran, kepadatan atau densitas, komposisi lemak dan apoprotein. Pada manusia dapat dibedakan 6 jenis lipoprotein dengan menggunakan ultrasentrifusi, yaitu *high density lipoprotein* (HDL), *low-density lipoprotein* (LDL), *intermediet-density lipoprotein* (IDL), *very low density lipoprotein*(VLDL), kilomikron dan lipoprotein a kecil (Lp(a)). Penentuan konsentrasi lipoprotein serum manusia dapat dianalisis melalui komposisi diet. Peningkatan kolesterol tersebut dapat menyebabkan peningkatan produksi radikal

oksigen (ROS) dan lipid peroksidasi pada jaringan (Zmysłowski and Szerk, 2017).

Stres oksidatif dapat terjadi akibat ketidakseimbangan produksi ROS dan detoksifikasi ROS oleh antioksidan endogen (Firuzi *et al.*, 2012). Pada hiperkolesterolemia, oksidasi LDL meningkatkan produksi ROS. Oksidan dapat bereaksi dengan rantai karbon ganda lipid menghasilkan lipid hidroperoksida dengan struktur yang sangat tidak stabil. Lipid hidroperoksida dapat secara mudah menghasilkan malondialdehid (MDA), 4-hidroksi-2-nonenal (4-HNE), dan beberapa bentuk aldehyd lain. Aktivasi *Peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR) dapat distimulasi oleh lipid peroksida. Pada metabolisme lipid, PPAR merupakan faktor transkripsi nuklear yang sangat berperan, seperti misalnya oksidasi- $\beta$  dari asam lemak dan katabolisme lipid dikaitkan dengan aktivitas PPAR- $\alpha$  serta proses lipidogenesis berkaitan dengan aktivitas PPAR- $\gamma$  (Kersten *et al.*, 2000; Liu *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2020). Telah banyak hasil-hasil penelitian membuktikan bahwa stres oksidatif berperan penting dalam penurunan fungsi fisiologis reproduksi pria.

#### Diet tinggi kolesterol dan sel Leydig

Perkembangan fungsi dan morfologi sel Leydig distimulasi oleh hormon LH dan testosteron. Diferensiasi dan proliferasi sel Leydig distimulasi oleh LH yang memiliki efek regenerative terhadap sel Leydig. Enzim-enzim seperti  $3\beta$ -HSD, cytochrome P450<sub>sc</sub> dan P450<sub>c17</sub> yang esensial bagi aktifitas pembelahan dan proliferasi sel Leydig muda diaktifkan oleh LH yang disekresikan hipofise anterior (Chamindrani Mendis-Handagama and Ariyaratne, 2001). Makanan tinggi lemak atau kolesterol memiliki efek langsung maupun tidak langsung pada pertumbuhan, perkembangan serta fungsi sel Leydig dalam menghasilkan hormon testosteron. Secara langsung dengan meningkatkan produksi ROS sehingga terjadi ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas dan antioksidan dalam tubuh. Ketidakseimbangan tersebut mengakibatkan terjadinya peristiwa stres oksidatif (Widhiantara *et al.*, 2021b). Stres oksidatif memicu reaksi peroksidasi lipid pada membran sel hingga berpengaruh pada komponen sitoplasma dan inti sel. Seluruh mekanisme tersebut akan berpengaruh negatif dalam morfologi serta fungsi sel Leydig (Permatasari & Widhiantara, 2017; Widhiantara *et al.*, 2018). Sedangkan efek tidak langsung artinya lewat sel syaraf yang terdapat pada hipotalamus menurunkan sekresi *Gonadotrophin Releasing Hormone* (GnRH) sehingga menekan sekresi hormon LH (*Luteinizing Hormone*) oleh hipofisis sehingga mempengaruhi pertumbuhan maupun

perkembangan sel Leydig pada testis (Widhiantara *et al.*, 2021a).

Diet tinggi kolesterol dan testosteron

Hormon testosteron pada pria dihasilkan melalui proses steroidogenesis yang terutama berlangsung di sel Leydig testis. Hipofisis anterior menghasilkan *Luteinizing Hormone* (LH) dengan stimulasi gonadotrophin releasing hormone (GnRH), LH lalu berikatan pada reseptor di membran sel Leydig (Widhiantara *et al.*, 2021c), yang selanjutnya menginduksi sintesis *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) dari ATP. cAMP mengkatalisis sintesis protein kinase A, yang diperlukan untuk membawa kolesterol dari sitoplasma ke mitokondria. Kolesterol dibawa dari membran luar mitokondria ke membran dalam oleh *Steroidogenic acute regulatory protein* (StAR) dan *peripheral benzodiazepine receptor* (PBR). StAR menginisiasi pengangkutan kolesterol dengan membentuk situs kontak, kemudian oleh PBR melintasi membran sel mitokondria. Kolesterol dikonversi menjadi pregnenolon oleh enzim P450<sub>sc</sub> (*side-chain cleavage*) pada matriks

membran dalam mitokondria. Pregnenolon kemudian dibawa ke *smooth endoplasmic reticulum* (SER) atau retikulum endoplasma halus. Enzim-enzim steroidogenik pada rangkaian tahapan selanjutnya mengubah pregnenolon menjadi testosteron (Haider, 2007). Yu *et al.*, (2019) mengidentifikasi peran kolesterol terhadap penurunan sekresi testosteron pada tikus yang diinduksi diet tinggi koelsterol selama 16 minggu, didapatkan bahwa terjadi penurunan aktifitas enzim-enzim yang berperan dalam steroidogenesis yakni StAR, P450<sub>sc</sub> and *3β-hydroxysteroid dehydrogenase* (3β-HSD), serta peningkatan biomarker stres pada reticulum endoplasma sel Leydig.

Beberapa penelitian pada hewan coba yang mendukung temuan bahwa pola makan tinggi kolesterol mengganggu sistem reproduksi pria kaitannya dengan aktifitas seluler sel Leydig, enzim-enzim steroidogenesis sehingga terjadi penurunan sekresi testosteron disajikan pada tabel di bawah ini.

Tabel 1.Studi tentang pengaruh pakan tinggi kolesterol terhadap sel Leydig dan hormon testostseron pada hewan

No	Subjek	Perlakuan	Indikator	Hasil	Referensi
1	Tikus albino	Pakan tinggi kolesterol 8 minggu	Serum kolesterol, Spermatisit, sel Leydig	TG, Peningkatan serum kolesterol, penurunan jumlah sel Leydig	(Purohit & Daradka, 1999)
2	Tikus	Pakan 1,5 % kolesterol 4 minggu	FSH, LH, Testosteron dan viabilitas spermatozoa	Menurunnya sekresi testosteron dan viabilitas spermatozoa	(Diwan, 2013)
3	Tikus	Pakan tinggi lemak 16 minggu	Enzim steroidogeneiss	Enzim steroidogenesis dan penurunan ekspresi EcT2	(Cui & Guan, 2016)
4	Tikus putih	Pakan tinggi lemak yang mengandung 20% lemak jenuh	17β-HSD, estradiol dan testosteron	Penurunan sekresi testosteron, estradiol dan enzim 17β-HSD.	Pinto-Fochi <i>et al.</i> , (2016)
5	Mencit	Pakan tinggi lemak	Interleukin-1β, P450SCC dan P450c17	Penurunan sekresi testosteron akibat menurunnya aktifitas P450SCC dan P450c17, peningkatan interleukin-1β.	(Niederberger, 2017)
6	Mencit C57BL /6	Pakan tinggi lemak 12 minggu	Enzim steroidogenesis, apoptosis sel reproduktif	Penurunan steroidogenesis, peningkatan apoptosis sel-sel reproduktif	(Wang <i>et al.</i> , 2018)
7	Tikus Wistar	Pakan tinggi koolesterol 4 minggu	Reseptor androgen, serum testosteron	Penurunan fungsi reseptro androgen dan sekresi tetsosteron	(Migliacci <i>et al.</i> , 2019)

8	Tikus wistar	Diet kolesterol	tinggi	<i>cholesterol side-chain cleavage cytochrome P450 (P450scc), 3β-hydroxysteroid dehydrogenase (3β-HSD), sel Leydig</i>	Penurunan aktifitas P450SCC, 3β-HSD, jumlah sel Leydig sekresi testosteron	Yu <i>et al.</i> , (2019)
9	Tikus wistar	Pakan kolesterol	tinggi 4 minggu	MDA, SOD, LH	Penurunan sekresi SOD, LH dan peningkatan MDA	(Widhiantara <i>et al.</i> , 2021d)
10	Tikus Wistar	Pakan lemak	tinggi 4 minggu	Sel Leydig	Penurunan jumlah dan diameter sel Leydig	(Widhiantara <i>et al.</i> , 2021a)

## KESIMPULAN

Kolesterol merupakan biomolekul yang berperan penting dalam metabolisme sel, namun dalam kadar yang berlebih meningkatkan produksi radikal bebas yang memicu stres oksidatif. Diet tinggi kolesterol menyebabkan kondisi stres oksidatif yang dapat mempengaruhi poros hipotalamus-hipofise-testis serta testis sebagai organ utama tempat berlangsungnya steroidogenesis. Kadar kolesterol berlebih menghambat sekresi LH sehingga menurunkan kerja enzim-enzim steroidogenesis pada sel Leydig testis dalam menghasilkan testosteron.

## DAFTAR PUSTAKA

- Cai, H., & Harrison, D. G. (2000). The Role of Oxidant Stress. *Circulation research*, 78: 840–844.
- Calonge, R. N. (2018). Lipid Dysregulation in Seminal and Follicular Fluids could be Related with Male and Female Infertility. *Endocrinology&Metabolism International Journal*, 6(1). <https://doi.org/10.15406/emij.2018.06.00156>
- Chamindrani Mendis-Handagama, S. M. L., & Siril Ariyaratne, H. B. (2001). Differentiation of the Adult Leydig Cell Population in the Postnatal Testis. *Biology of Reproduction*, 65(3), 660–671. <https://doi.org/10.1095/biolreprod65.3.660>
- Cui, L., & Guan, Q. B. (2016). Regulation of lipid metabolism in rat leydig cells testosterone synthesis and proliferation. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 9(5), 8224–8229.
- Diwan, A. K. A. N. (2013). the Effect of Taurine on Reproductive Efficiency in Male Rats Fed High Cholesterol Diet. *Basrah Journal of Veterinary Research*, 12(1), 30–40. <https://doi.org/10.33762/bvetr.2013.76186>
- Firuzi, O., Miri, R., Tavakkoli, M., & Saso, L. (2012). Antioxidant Therapy: Current Status and Future Prospects. *Current Medicinal Chemistry*, 18(25), 3871–3888. <https://doi.org/10.2174/092986711803414368>
- Haider, S. G. (2007). Leydig cell steroidogenesis: Unmasking the functional importance of mitochondria. *Endocrinology*, 148(6), 2581–2582. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0330>
- Kersten, S., Desvergne, B., & Wahli, W. (2000). Roles of PPARS in health and disease. *Nature*, 405(6785), 421–424. <https://doi.org/10.1038/35013000>
- Liu, Y., Colby, J. K., Zuo, X., Jaoude, J., Wei, D., & Shureiqi, I. (2018). The role of ppar-δ in metabolism, inflammation, and cancer: Many characters of a critical transcription factor. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11). <https://doi.org/10.3390/ijms19113339>
- Migliaccio, V., Sica, R., Di Gregorio, I., Putti, R., & Lionetti, L. (2019). High-Fish Oil and High-Lard Diets Differently Affect Testicular Antioxidant Defense and Mitochondrial Fusion/Fission Balance in Male Wistar Rats: Potential Protective Effect of ω3 Polyunsaturated Fatty Acids Targeting Mitochondria Dynamics. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(12). <https://doi.org/10.3390/ijms20123110>
- Niederberger, C. (2017). Re: A High-Fat Diet Impairs Reproduction by Decreasing the IL1β Level in Mice Treated at Immature Stage. *The Journal of Urology*, Vol. 198, p. 1195. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.09.019>
- Permatasari, A. A. A. P., & Widhiantara, I. G. (2017). Terapi Testosteron Meningkatkan Jumlah Sel Leydig dan Spermatogenesis Mencit (Mus Musculus) yang Mengalami Hiperlipidemia. *Jurnal Media Sains*, 1(2), 77–83.
- Pinto-Fochi, M. E., Pytlowanciv, E. Z., Reame, V., Rafacho, A., Ribeiro, D. L., Taboga, S. R., & Góes, R. M. (2016). A high-fat diet fed

- during different periods of life impairs steroidogenesis of rat Leydig cells. *Reproduction*, 152(6), 795–808. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0072>
- Purohit, A., & Daradka, H. M. M. (1999). Effect of mild hyperlipidaemia on testicular cell population dynamics in albino rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 37(4), 396–398.
- Samir Bashandy, A. E. (2007). Effect of fixed oil of *Nigella sativa* on male fertility in normal and hyperlipidemic rats. *International Journal of Pharmacology*, Vol. 3, pp. 27–33. <https://doi.org/10.3923/ijp.2007.27.33>
- Setiawan, A. Y. ., Putri, R. ., Indayani, F. ., Widiasih, N. M. ., Anastasia, N., Setyaningsih, D., & Riswanto, F. D. . (2021). Kandungan Kimia dan Potensi Bawang Merah (*Allium cepa* L.) Sebagai Inhibitor SARS-CoV-2. *Analysis Indonesian Journal of Chemometrics and Pharmaceutical*, 1(3), 143–155.
- Wang, H., Cai, Y., Shao, Y., Zhang, X., Li, N., Zhang, H., & Liu, Z. (2018). Fish oil ameliorates high-fat diet induced male mouse reproductive dysfunction via modifying the rhythmic expression of testosterone synthesis related genes. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(5). <https://doi.org/10.3390/ijms19051325>
- Wang, Y., Nakajima, T., Gonzalez, F. J., & Tanaka, N. (2020). PPARs as metabolic regulators in the liver: Lessons from liver-specific PPAR-null mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6). <https://doi.org/10.3390/ijms21062061>
- Widhiantara, I. G., Sari, N. K. Y., Permatasari, A. A. A. P., & Wiradana, P. A. (2022). Bumbu Bali Si Sedap Yang Sehat Kajian Etnobotani dan Metabolit Sekunder. Yogyakarta: Deepublish.
- Widhiantara, I. G., Pangkahila, W.I. & Pangkahila, A. J. (2012). Terapi Testosteron dan LH (*Luteinizing hormone*) Meningkatkan Jumlah Sel Leydig Mencit (*Mus musculus*) Yang Menurun Akibat Paparan Asap Rokok. *Seminar Nasional MIPA*. Universitas Pendidikan Ganesha, Singaraja.
- Widhiantara, G., Permatasari, A. A. A. P. & Wiradana, P. A. (2021). the Effect of Sembung Leaf Extract (*Blumea balsamifera*) on the Number and Diameter of Rats Leydig Cells Induced By High-Fat Diet. *Plant Archives*, 21(no 1). <https://doi.org/10.51470/plantarchives.2021.v21.no1.049>
- Widhiantara, I. G. (2020). Mutasi DNA Mitokondria Pada Pria Infertil. *Jurnal Media Sains*. 4(1), 1–4.
- Widhiantara, Permatasari, A. A. A. P., Rosiana, I. W., Sutirtayasa, I. W. P. & Siswanto, F. M. (2020). Role of HIF-1, Siah-1 and SKN-1 in Inducing Adiposity for *Caenorhabditis elegans* under Hypoxic Conditions. *The Indonesian Biomedical Journal*, 12(1), 51–56. <https://doi.org/10.18585/inabj.v12i1.1007>
- Widhiantara, I. G., Permatasari, A. A. A. P. & Sutirtayasa, I. W. P. (2021). Spermatogenic and Leydig Cells Induced Hyperlipidemia: A Review. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 14(October), 5573–5578. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.00971>
- Widhiantara, I. G., Permatasari, A. A. A. P., Rosiana, I. W., Wiradana, P. A., & Satriyasa, B. K. (2021). Steroidogenesis Mechanism, Disruption Factor, Gene Function, and Role in Male Fertility: A Mini Review. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 15(4), 1456–1468. <https://doi.org/10.37506/ijfmt.v15i4.16914>
- Widhiantara I. G. & Jawi I. M. (2022). Antioksidan Alami Sembung (*Blumea balsamifera*) Sebagai Antihiperkolesterolemia. Yogyakarta: Deepublish.
- Widhiantara, I. G., Permatasari, A. A. A. P., Rosiana, I. W., Wiradana, P. A., Widiastini, L. P., & Jawi, I. M. (2021). Antihypercholesterolemic and Antioxidant Effects of *Blumea balsamifera* L. Leaf Extracts to Maintain Luteinizing Hormone Secretion in Rats Induced by High-Cholesterol Diets. *The Indonesian Biomedical Journal*, 13(4), 396–402. <https://doi.org/10.18585/inabj.v13i4.1694>
- Widhiantara, I. G., Permatasari, A. A. A. P., Siswanto, F. M., & Dewi, N. P. E. S. (2018). Ekstrak Daun Sembung (*Blumea balsamifera*) Memperbaiki Histologi Testis Tikus Wistar Yang Diinduksi Pakan Tinggi Lemak. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBI)*, 5(2), 111. <https://doi.org/10.29122/jbbi.v5i2.2868>
- Yu, C., Jiang, F., Zhang, M., Luo, D., Shao, S., Zhao, J., & Guan, Q. (2019). HC diet inhibited testosterone synthesis by activating endoplasmic reticulum stress in

testicular Leydig cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(5), 3140–3150. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14143>  
Zmysłowski, A., & Szterk, A. (2017). Current knowledge on the mechanism of

atherosclerosis and pro-atherosclerotic properties of oxysterols. *Lipids in Health and Disease*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0579-2>