

**EFEK ANTIFERTILITAS EKSTRAK AIR BIJI PEPAYA
(*Carica papaya* L.) TERHADAP JUMLAH DAN DIAMETER FOLIKEL de Graaf
MENCIT (*Mus musculus*) BETINA**

Muhamad Adnan Jafar Alfian¹⁾, Agung Janika Sitasiwi²⁾, Muhammad Anwar Djaelani³⁾
^{1,2,3)} Departemen Biologi FSM UNDIP
email: agssiwi@yahoo.co.id

Abstract

*Papaya seed (*Carica papaya* L.) is known to be used as an herbal contraceptive. Papaya seeds contain anti-fertility compounds that can suppress fertility by interfering the ovarian function. The aim of this research was to find out the antifertility effect of papaya seed extract (*Carica papaya* L.) to the number and diameter of the Graafian follicle in female mice (*Mus musculus*). This research was conducted using Complete Randomized Design (CRD). Laboratory animals were treated with K(-) (Control with solvent); K(+) (Control with the contraceptive pill); P1, P2, and P3 (Treatment with doses of 1.4 mg, 3.5 mg, and 7 mg papaya seed, respectively, for each individual). The treatment was conducted for 21 days. The observed parameters were ovarian weight; body weight; number, diameter, and theca thickness of Graafian follicle. Data processing was performed using ANOVA test and tested further by Duncan test. All analyses were performed with a significance level of 5% ($\alpha = 0.05$). Data were analyzed using SPSS version 16.0 computer program. The results showed that papaya seed extract was not significantly different ($p > 0,05$) on ovarium weight, body weight, Graafian follicle diameter, and theca layer thickness but significantly different ($p < 0,05$) on the number of Graafian follicles in female mice. The conclusion of this research is the papaya seeds extracted by water can decrease the number of Graafian follicle so potentially to be used as an antifertility of female mice.*

Keywords: *Antifertility, Papaya Seeds, Graafian follicle, Mus musculus*

PENDAHULUAN

Penelitian mengenai kontrasepsi yang aman saat ini terus dilakukan. Salah satu teknik kontrasepsi yang terus dikembangkan adalah penggunaan bahan alami atau tanaman obat sebagai bahan baku obat kontrasepsi. Tanaman obat yang digunakan adalah tanaman yang mengandung senyawa antifertilitas. Katno (2008) menyatakan bahwa tanaman obat memiliki kelebihan yaitu efek sampingnya relatif kecil, komponen dalam satu bahan memiliki efek saling mendukung, satu tanaman obat memiliki beberapa efek farmakologi, serta lebih sesuai untuk penyakit-penyakit metabolik generatif.

Antifertilitas merupakan istilah yang digunakan untuk senyawa atau bahan yang

dapat mengganggu sistem reproduksi. Senyawa antifertilitas merupakan senyawa yang memiliki kemampuan mencegah kesuburan dengan mengganggu beberapa mekanisme reproduksi normal, baik laki-laki dan perempuan (Dabhadkhar *et al.*, 2015). Pengujian senyawa antifertilitas dapat dilakukan dengan menggunakan hewan percobaan, salah satunya mencit (*Mus musculus*).

Hasanah (2015) menyatakan bahwa mencit memiliki banyak keunggulan sebagai hewan percobaan khususnya digunakan dalam penelitian biologi, yaitu siklus hidup yang relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, variasi sifat-sifatnya tinggi dan mudah dalam penanganannya.

Muhamad Adnan J. A, dkk: Efek Antifertilitas Ekstrak Air Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Jumlah dan Diameter Folikel de Graaf Mencit (*Mus musculus*) Betina

Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai bahan baku untuk obat kontrasepsi adalah biji pepaya (*Carica papaya* L.). Kandungan kimia yang terdapat pada biji pepaya antara lain asam lemak, protein, serat kasar, minyak pepaya, carpain, *benzylglucosinolate*, *benzylisothiocyanate*, *glucotropacolin*, *benzylthiourea*, *hentriaconate*, β -sitosterol, caricin dan enzim myosin (Krishna *et al.*, 2008).

Senyawa yang terkandung dalam biji pepaya seperti golongan saponin, tanin, flavonoid, terpenoid, alkaloid, sterol serta triterpene dapat menekan tingkat fertilitas dengan cara mengganggu fungsi ovarium, uterus atau vagina (Setyowati *et al.*, 2015). Francis *et al.* (2002) menyatakan bahwa saponin mempunyai pengaruh negatif terhadap reproduksi ternak seperti aborsi atau kematian, menyebabkan steril dan penghentian proses kebuntingan. Saponin berperan besar dalam pengeluaran hormon luteinizing. Setyowati *et al.* (2015) menyatakan bahwa saponin merupakan senyawa aktif pada tumbuhan yang bersifat antiestrogen. Efek antiestrogen menyebabkan ovarium inaktif, pertumbuhan folikel, dan sekresi estrogen terganggu karena itu ovulasi juga dapat terganggu. Hasil penelitian yang dilakukan Puspitasari *et al.* (2014) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol biji pepaya (*Carica papaya* L.)

pada tikus betina terbukti menurunkan angka fertilitasi.

Penelitian yang dilakukan Satriyasa dan Pangkahila (2010) menunjukkan bahwa fraksi heksan dan fraksi metanol ekstrak biji pepaya muda dapat menurunkan sel spermatogonia A mencit jantan secara signifikan. Hasil penelitian Puspitasari *et al.* (2014) juga menunjukkan bahwa ekstrak ethanol biji pepaya memberikan berbagai efek pada tikus betina, diantaranya adalah meningkatkan tingkat infertilitas, menurunkan kualitas sel telur, mengurangi jumlah folikel tertier dan folikel de Graaf dan menurunkan angka fertilitasi.

Salah satu proses reproduksi yang dapat diamati akibat paparan senyawa antifertilitas pada hewan uji betina adalah proses folikulogenesis. Hafizuddin *et al.* (2012) menjelaskan bahwa folikulogenesis merupakan suatu proses yang bertanggung jawab dalam menghasilkan folikel yang besar dan dominan, biasa disebut dengan folikel de Graaf. Perkembangan folikel sangat bergantung pada regulasi hormon reproduksi (Griffin *et al.*, 2006) sehingga pemberian senyawa antiestrogenik berpotensi mengganggu proses tersebut (Setyowati *et al.*, 2015).

Berlatar belakang hal tersebut dilakukan penelitian tentang efek antifertilitas ekstrak air biji pepaya

(*Carica papaya* L.) terhadap jumlah dan diameter folikel de Graaf mencit (*Mus musculus*) betina. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang potensi ekstrak air biji pepaya (*Carica papaya* L.) dalam menekan tingkat fertilitas mamalia, sehingga bisa digunakan sebagai dasar pengembangan kontrasepsi berbahan herbal yang aman bagi manusia.

METODE PENELITIAN

Penelitian mengenai efek anti-fertilitas ekstrak air biji pepaya (*Carica papaya*L.) pada mencit betina dilaksanakan selama 2 bulan, perlakuan diberikan selama 21 hari berturut-turut. Penelitian ini dilakukan di Laboraturium Biologi Struktur dan Fungsi Hewan Departemen Biologi, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro, Semarang.

Bahan uji yang digunakan dalam penelitian ini berupa biji *C. papaya* L. yang diperoleh dari daerah Gedawang, Banyumanik, Semarang. Sediaan kontrasepsi hormonal sintetis (pil kontrasepsi merk "X" dengan kandungan *ethinylestradiol* dan *levonorgestrel*) digunakan sebagai kontrol positif..

Rancangan Percobaan

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Hewan uji yang digunakan adalah mencit betina galur Swiss Webster sebanyak 15 ekor.

Mencit tersebut dibagi dalam 5 kelompok perlakuan dengan 3 kali pengulangan. 5 kelompok tersebut yaitu K(-), kelompok kontrol negatif, hewan uji hanya diberi pelarut (air); K(+), kelompok kontrol dengan bahan uji sediaan pil kontrasepsi dengan dosis 0,2 mg/ekor/hari; kelompok P1, P2 dan P3 yang diberi ekstrak air biji pepaya, masing-masing dengan dosis bahan uji 1,4; 3,5; dan 7 mg/ekor/hari. Penentuan dosis ekstrak biji pepaya dilakukan berdasar penelitian Lohiya *et al.* (2006).

Cara Pembuatan Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L.)

Buah pepaya yang diambil bijinya berasal dari satu pohon. Biji pepaya diperoleh dengan cara memisahkan biji dari buahnya. Setelah itu, biji dicuci bersih dengan air mengalir lalu dikeringkan dengan oven pada suhu 45-50⁰C sampai kering. Biji yang kering, dihancurkan dengan blender lalu diayak sehingga dihasilkan bubuk biji pepaya. Bubuk tersebut ditimbang sesuai dengan dosis yang diinginkan lalu dipanaskan bersama aquades pada suhu ±50-70 °C, sebagai larutan stok.

Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) betina virgin, galur Swiss Webster yang berumur 2,5 bulan dengan bobot badan berkisar 25-30 gram, tanpa cacat anatomis. Mencit dipelihara di

laboratorium dengan kondisi yang terkontrol, dalam kandang pemeliharaan yang terbuat dari plastik. Hewan uji ditempatkan ke dalam kandang perlakuan secara acak. Aklimasi dilakukan selama selama 2 minggu. Pakan dan minum diberikan secara *ad libitum*.

Pemberian Bahan Uji

Semua hewan uji diberi perlakuan secara oral menggunakan jarum *gavage*, selama 21 hari berturut-turut pada sore hari (Pukul 15.00-16.00 WIB) dengan volume 0,5 ml/ hewan uji. Bobot badan mencit diukur setiap 7 hari sekali.

Setelah hari ke-21, semua hewan uji dibunuh dengan cara dislokasi leher, kemudian dilakukan pembedahan dan pengambilan organ ovarium untuk dibuat preparat histologis dengan metode parafin, ketebalan sayatan 8 μm dan pewarnaan Haematoxylin Eosin (sesuai metode Mardiaty dan Saraswati, 2014). Setelah preparat histologi ovarium dibuat, dilakukan pengamatan dibawah mikroskop untuk menghitung jumlah dan diameter folikel de Graaf.

Penghitungan jumlah folikel de Graaf dilakukan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 10x40 pada setiap sayatan organ, sedangkan pengukuran diameter folikel de Graaf dilakukan dengan *software* komputer DP2-BSW yang terhubung dengan fotomikrograf. Pengukuran diameter folikel de Graaf

yang tidak simetris ditentukan dengan menghitung rata-rata dua pengukuran penampang terluas folikel yang berisi sebuah nukleolus oosit (Griffin *et al.*, 2006). Folikel diukur dari lapisan terluar sel-sel teka (jika ada) atau dari lapisan terluar sel granulosa (jika tidak ada sel teka) (Songsasen *et al.*, 2009). Rumus perhitungan diameter folikel de Graaf adalah sebagai berikut:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2}{2}$$

Keterangan: \bar{x} : Rerata panjang diameter folikel de Graaf; x_1 : Diameter terpanjang folikel de Graaf; x_2 : Diameter terpendek folikel de Graaf.

Analisis Data

Data yang didapat diuji pola distribusi dan kehomogenitasannya. Data yang mengikuti pola distribusi normal dan homogen diuji dengan ANOVA untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan, bila uji ANOVA menunjukkan adanya perbedaan antar kelompok perlakuan maka diuji lanjut menggunakan uji Duncan. Data yang tidak mengikuti pola distribusi normal dan tidak homogen, dilakukan uji non parametrik Kruskal Wallis untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan kemudian dilakukan uji lanjut menggunakan Mann-Whitney U. Semua analisis dilakukan dengan taraf signifikansi 5% ($\alpha=0.05$). Data dianalisis menggunakan program komputer SPSS versi 16.0 (Santoso, 2008).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Fungsi reproduksi betina memiliki suatu siklus yang disebut folikulogenesis (Williams dan Erickson, 2012). Folikulogenesis merupakan proses yang bertanggung jawab untuk perkembangan folikel ovulatori dan pelepasan satu atau lebih oosit pada interval tertentu pada keseluruhan siklus reproduksi hewan betina (Hafizuddin *et al.*, 2012). Perkembangan folikel dimulai dari folikel primordial yang mengalami perubahan histologis dan fisiologis menjadi folikel de Graaf. Proses ini bergantung pada kerja hormon yang memengaruhi kecepatan folikulogenesis. Proses ini berlangsung pada korteks ovarium (Speroff *et al.*, 2010). Folikel yang mudah diamati dan mudah dibedakan dari folikel lainnya adalah folikel de Graaf. Hal ini dikarenakan folikel de Graaf memiliki ukuran yang besar dibandingkan folikel lainnya dan terdapat rongga (antrum) folikel yang besar (Mardhiana, 2001).

Penampang melintang folikel de Graaf setelah pemberian ekstrak air biji pepaya selama 21 hari disajikan pada Gambar 1. Struktur histologis folikel de Graaf memperlihatkan struktur: antrum besar yang berisi likuor folikuli; kumulus ooforus, suatu bukit kecil tempat oosit primer berada; korona radiata, lapisan sel

yang langsung melekat pada oosit primer; sel granulosa yang mengelilingi antrum; lapisan dalam teka interna; dan lapisan luar teka eksterna (Eroschenko, 2010).

Rerata jumlah folikel de Graaf ovarium mencit yang paling rendah berdasarkan Tabel 1. ditunjukkan oleh K(+) dengan rerata $2,00 \pm 1,00$, kemudian diikuti dengan perlakuan P2 ($4,33 \pm 2,31$), P3 ($4,33 \pm 0,58$), P1 ($5,67 \pm 1,16$) dan yang terakhir K(-) dengan rerata $8,00 \pm 1,00$. Hasil uji lanjut Duncan menunjukkan bahwa kelompok perlakuan P1 tidak berbeda nyata ($p > 0,05$) dengan K(-), tetapi kelompok perlakuan P1, P2, dan P3 tidak berbeda nyata ($p > 0,05$) dengan K(+). Hasil ini menunjukkan bahwa kelompok perlakuan P1, P2, dan P3 mempunyai potensi yang sama dengan K(+). Jumlah folikel de Graaf ovarium mencit mengalami penurunan seiring dengan penambahan dosis ekstrak air biji pepaya yang diberikan. Hal ini dapat disimpulkan semakin besar dosis yang diberikan maka semakin sedikit jumlah folikel de Graaf ovarium yang dihasilkan. Perkembangan folikel ovarium yang tertekan ini diduga disebabkan karena kandungan senyawa antifertilitas biji pepaya yang mempengaruhi sistem hormon pada mencit.

Muhamad Adnan J. A, dkk: Efek Antifertilitas Ekstrak Air Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Jumlah dan Diameter Folikel de Graaf Mencit (*Mus musculus*) Betina

Tabel 1. Rerata jumlah, ukuran diameter dan tebal lapisan teka folikel de Graaf ovarium mencit (*Mus musculus*) betina setelah pemberian ekstrak air biji pepaya (*Caricapapaya* L.) selama 21 hari.

Parameter	Perlakuan				
	K(-) $\bar{x} \pm SD$	K(+) $\bar{x} \pm SD$	P1 $\bar{x} \pm SD$	P2 $\bar{x} \pm SD$	P3 $\bar{x} \pm SD$
Jumlah Folikel De Graaf	8,00 ^b ±1,00	2,00 ^a ±1,00	5,67 ^{ab} ±1,16	4,33 ^a ±2,31	4,33 ^a ±0,58
Diameter Folikel De Graaf(μm)	339,61 ^a ±16,58	387,61 ^a ±4,14	350,16 ^a ±42,70	367,82 ^a ±14,37	339,09 ^a ±13,93
Tebal Lapisan Teka Folikel De Graaf (μm)	18,59 ^a ±0,32	18,52 ^a ±0,31	18,47 ^a ±0,23	18,61 ^a ±1,10	18,85 ^a ±0,44

Keterangan: Angka yang diikuti dengan superskrip yang sama pada baris yang sama perbedaan tidak nyata ($p > 0,05$). K (-) : kontrol dengan pelarut (air); K (+) : kontrol dengan sediaan pil kontrasepsi; P1 :

perlakuan bahan uji konsentrasi 1,4 mg/0,5 ml; P2: perlakuan bahan uji konsentrasi 3,5 mg/0,5 ml; P3 : perlakuan bahan uji konsentrasi 7 mg/0,5 ml.

Hasil penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa ukuran diameter folikel de Graaf tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) antara kelompok perlakuan ekstrak air biji pepaya dan kelompok kontrol. Hal ini dapat dilihat dari ukuran rerata diameter yang hampir sama. Rerata ukuran diameter folikel De Graaf masing-masing kelompok adalah K(-) (339,61±16,58), K(+), (387,61±4,14), P1 (350,16±42,70), P2 (367,82±14,37), dan P3 (339,09±13,93). Berdasarkan hasil tersebut, dapat diasumsikan bahwa pemberian paparan ekstrak air biji pepaya tidak memengaruhi ukuran diameter folikel de Graaf.

Hasil ANOVA terhadap tebal lapisan teka folikel de Graaf menunjukkan hasil

yang tidak signifikan ($p > 0,05$) antara kelompok perlakuan ekstrak air biji pepaya dengan kelompok kontrol. Rerata tebal lapisan teka folikel de Graaf ovarium mencit adalah sebagai berikut K(-) (18,59±0,32), K(+), 18,52±0,31, P1 (18,47±0,23), P2 (18,61±1,10) dan P3 (18,85±0,44). Hasil tersebut menunjukkan rerata tebal lapisan teka antar kelompok perlakuan memiliki angka yang hampir sama. Berdasarkan hal tersebut, dapat diasumsikan bahwa pemberian paparan ekstrak air biji pepaya tidak memengaruhi ketebalan lapisan teka folikel de Graaf.

Sukadana (2008) menyatakan bahwa senyawa yang terkandung dalam biji pepaya adalah senyawa metabolit sekunder golongan triterpenoid, flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin. Zat-zat tersebut berefek

sitotoksik, anti androgen atau berefek estrogenik (Lohiya *et al.*, 2002). Saponin mempunyai efek anti estrogen sehingga mengganggu ikatan estrogen alami pada reseptornya (Francis *et al.*, 2002). Koeman (1993) menyatakan bahwa flavonoid merupakan senyawa yang memiliki kesamaan struktur dengan hormon estrogen tetapi tidak menstimulasi reseptor tersebut. Hal tersebut menyebabkan jumlah estrogen bebas meningkat dalam darah sehingga akan menimbulkan umpan balik negatif pada sekresi GnRH. Gangguan sekresi GnRH akan menekan hormon FSH yang merangsang pertumbuhan sel granulosa pada folikel ovarium sehingga perkembangan folikel terganggu. Modupe (2015) menyatakan bahwa alkaloid dapat menurunkan konsentrasi FSH dan estradiol dalam tubuh. Alkaloid menyebabkan FSH tidak dapat berikatan dengan reseptor yang ada di sel granulosa sehingga aksi FSH terganggu. Hal ini menyebabkan proses folikulogenesis terganggu.

Nurliani (2005) menyatakan bahwa senyawa saponin mempunyai efek sitotoksik terhadap sel yang sedang mengalami perkembangan, dalam hal ini adalah sel ovum. Alamsyah (2014) menyatakan saponin memiliki mekanisme merusak membran sel dengan meningkatkan permeabilitas sehingga terjadi kebocoran sel yang diikuti

keluarnya material interaseluler. Saponin membentuk ikatan yang kompleks dengan sterol membran. Sterol membran yang telah diikat akan lepas dari membran sel sehingga menyebabkan gangguan pada transport ion dan permeabilitas membran sel. Hal ini menyebabkan sel pecah (Francis *et al.*, 2002). Mekanisme tersebut diduga menjadi penyebab penurunan jumlah folikel de Graaf dalam penelitian ini.

Kandungan lain pada biji pepaya seperti tanin juga diduga mempengaruhi perkembangan folikel ovarium. Senyawa anti-fertilitas diketahui bekerja dengan 2 cara, yaitu efek sitotoksik dan efek hormonal. Tanin mempunyai efek sitotoksik terhadap sel yang sedang mengalami perkembangan seperti pada sel ovum (Setyowati *et al.*, 2015). Kematian sel-sel granulosa akan menyebabkan proses folikulogenesis terganggu, hal ini bisa menyebabkan folikel mengalami atresia (Tilly dan Tilly, 1995; Bender, 2009). Junqueira *et al.* (2013) menyatakan bahwa folikel atresia dapat terjadi pada sembarang tahap perkembangan folikel. Berdasarkan hal tersebut, dapat diasumsikan bahwa penurunan jumlah folikel yang matang diakibatkan karena kandungan biji pepaya yang menyebabkan terjadinya folikel atresia pada tahap perkembangan folikel, sehingga jumlah

Muhamad Adnan J. A, dkk: Efek Antifertilitas Ekstrak Air Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Jumlah dan Diameter Folikel de Graaf Mencit (*Mus musculus*) Betina

folikel de Graaf yang dihasilkan berkurang.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak air biji pepaya dosis rendah sampai dengan dosis tinggi pada mencit memiliki potensi yang sama dengan pil kontrasepsi. Pil kontrasepsi mengandung *ethynil estradiol* dan *levonorgestrel* (Mardiati dan Sitasiwi, 2016). *Ethynil estradiol* merupakan estrogen sintetik yang memiliki potensi yang sama dengan estrogen sedangkan *levonorgestrel* merupakan progesteron sintetik yang memiliki efektivitas yang tinggi dan dapat diteloransi dengan baik oleh tubuh (Ganong, 2003).

Ukuran diameter folikel de Graaf yang normal pada mencit berukuran mulai dari 329 μm (Griffin *et al.*, 2006). Hasil penelitian menunjukkan rerata ukuran diameter folikel de Graaf pada semua kelompok perlakuan berkisar 339,09-387,61 μm , diasumsikan masih dalam kisaran normal. Hasil penelitian ini menggambarkan bahwa ukuran diameter folikel de Graaf ovarium hewan uji tidak terpengaruh oleh zat antifertilitas yang ada pada biji pepaya.

Hasil penelitian menunjukkan rerata tebal lapisan teka folikel de Graaf pada semua perlakuan berkisar 18,47-18,85 μm . Muchtaromah *et al.* (2015) menyatakan bahwa ketebalan lapisan teka yang tidak

diberi perlakuan sekitar 18-21 μm . Hasil tersebut menunjukkan bahwa ketebalan lapisan teka folikel de Graaf masih dalam kisaran normal, dengan demikian ekstrak air biji pepaya yang diberikan tidak mempengaruhi ketebalan lapisan teka folikel de Graaf ovarium mencit betina.

Tajima *et al.* (2007) menyatakan bahwa penurunan ketebalan lapisan teka disebabkan oleh asam asiatic. Asam asiatic adalah bagian dari triterpenoid yang menyebabkan apoptosis pada sel dengan cara merusak mitokondria sel sehingga lapisan teka mengalami penipisan. Gangguan sekresi FSH dan LH juga menyebabkan penipisan lapisan teka akibat terganggunya perkembangan folikel. Young (2010) menyatakan bahwa proliferasi dan diferensiasi lapisan teka juga dipengaruhi oleh beberapa faktor lainnya, yaitu *Insulin*, *IGF (Insulin-like Growth Factor)*, *SCF (Stem Cell Factor)*, *GDF9 (Growth Differentiation Factor 9)* dan *KGF (Keratinocyte Growth Factor)*. Berdasarkan hal tersebut, diduga senyawa yang terkandung dalam biji pepaya hanya mengganggu sekresi FSH dan LH, tetapi tidak mengganggu faktor-faktor lain yang mempengaruhi perkembangan lapisan teka, sehingga perlakuan ekstrak air biji pepaya belum bisa mempengaruhi ketebalan lapisan teka folikel de Graaf.

KESIMPULAN

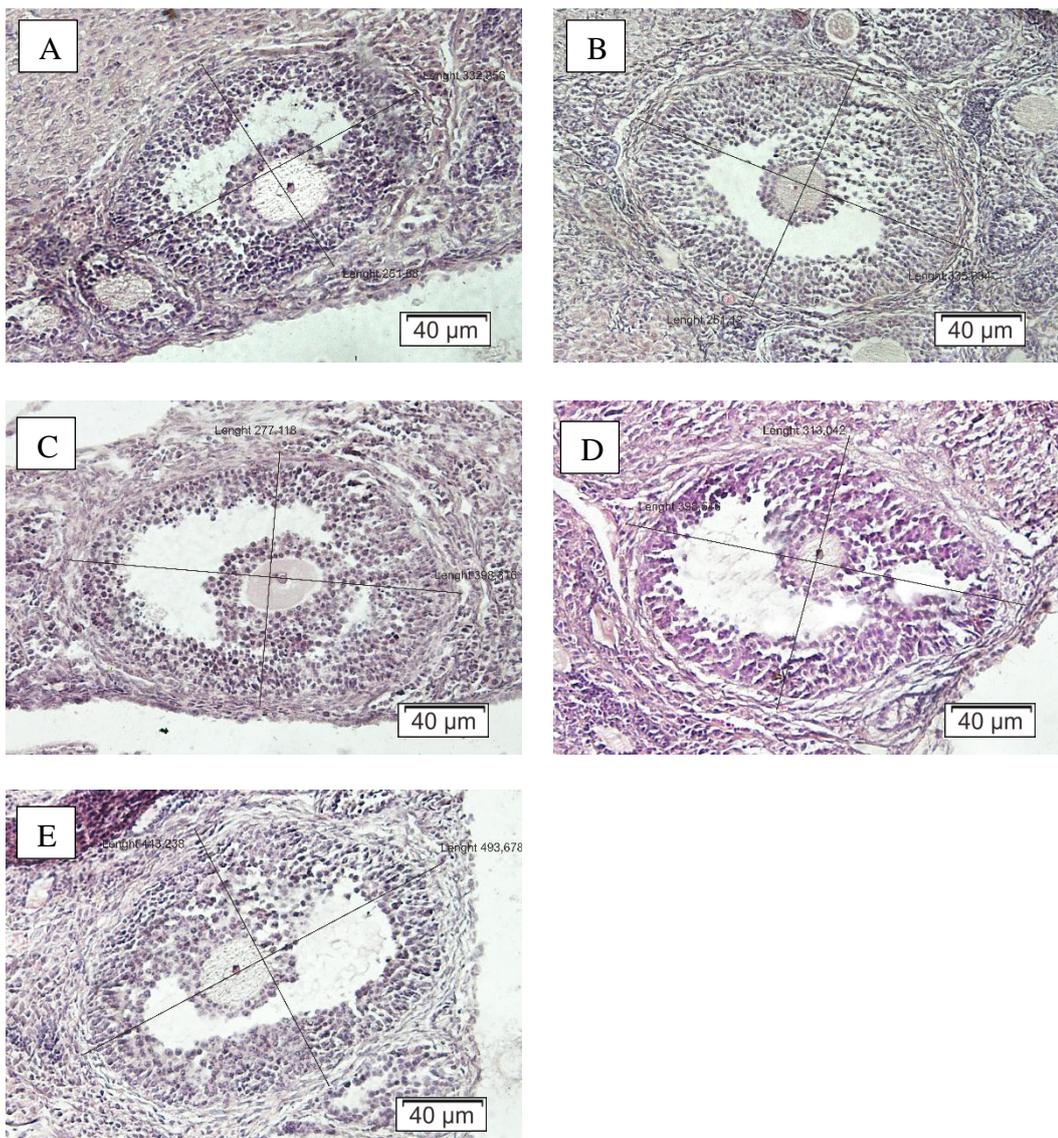
Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak air biji pepaya (*Carica papaya* L.) selama 21 hari mampu

menurunkan jumlah folikel de Graaf ovarium mencit (*Mus musculus*) betina sehingga berpotensi sebagai antifertilitas pada mencit betina.

DAFTAR PUSTAKA

- Alamsyah HK., I. Widowati dan A. Sabdono. 2014. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Rumput Laut *Sargassum Cinereum* (J.G. Agardh) dari Perairan Pulau Panjang Jepara Terhadap Bakteri *Escherichia Coli* dan *Staphylococcus Epidermidis*. *Journal of Marine Research*, 3(2): 69-78.
- Bender DA. 2009. Free Radicals an Antioxidant Nutrients. New York: Mc Graw Hill Lange.
- Dabhadkhar DK., VG. Thakare., VS. Zade., AP. Charjan., MM. Dhore, dan SM. Deosthale. 2015. Review on Some Ethnobotanical Plants Having Antifertility Activity In Female Albino Rats. *Int. Res. J. of Science and Engineering*, 3 (2): 43-46.
- Eroschenko VP. 2010. Atlas Histologi diFiore. Jakarta. EGC. Halaman 457.
- Francis G., Z. Kerem., HPS. Makkar dan K. Becker. 2002. The Biological Action of Saponins In Animal System: Review. *British Journal of Nutrition*, 88: 587-605.
- Ganong, WF. 2003. Review of Medical Physiology. International Ed. Boston. Pp. 443- 446
- Griffin J., BR. Emery., I. Huang CM. Peterson dan DT. Carrell. 2006. Comparative Analysis of Follicle Morphology and Oocyte Diameter in Four Mammalian Species (Mouse, Hamster, Pig and Human). *Journal of Experimental dan Clinical Assisted Reproduction*, 3:2.
- Hafizuddin TN., Siregardan M. Akmal. 2012. Hormon dan Perannya dalam Dinamika Folikuler pada Hewan Domestik. *JESBIO*, 1(1): 21-24.
- Hasanah U., Rusny dan M. Masri. 2015. Seminar Nasional Mikrobiologi Kesehatan dan Lingkungan: Analisis Pertumbuhan Mencit (*Mus musculus* L.) ICR dari Hasil Perkawinan Inbreeding dengan Pemberian Pakan AD1 dan AD2. Makassar, 29 Januari 2015.
- Junqueira LC., J. Carneiro dan RO. Kelley. 2013. Histologi Dasar. Ed ke-13. Jakarta. EGC.
- Katno. 2008. Tingkat Manfaat, Keamanan dan Efektifitas Tanaman Obat dan Obat Tradisional. Karanganyar: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI.
- Koeman JH. 1993. Pengantar Umum Toksikologi. Yogyakarta. Gadjah Mada University Press.
- Krishna KL., M. Paridhavi., JA. Patel. 2008. Review on Nutritional, Medicinal and Pharmacological Properties of Papaya (*Carica papaya* Linn). *Natural Product Radiance*, 7(4): 364-373.
- Lohiya NK., B. Manivannan., PK. Mishra., N. Pathak., S. Sriram., SS. Bhande dan S. Panneerdoss. 2002. Chloroform Extract of *Carica papaya* Seeds Induces Long-term Reversible Azoospermia in Langur Monkey. *Asian Journal of Andrology*, 4(1): 17-26.
- Lohiya NK., B. Manivannan dan S. Garg. 2006. Toxicological Investigations on the Methanol Sub-fraction of the Seeds of *Carica Papaya* as a Male

- Muhamad Adnan J. A, dkk: Efek Antifertilitas Ekstrak Air Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Jumlah dan Diameter Folikel de Graaf Mencit (*Mus musculus*) Betina
- Contraceptive in Albino Rats. *Reproductive Toxicology*, 22: 461–468
- Mardhiana D. 2001. Perkembangan Folikel pada Berbagai Status Ovarium Domba. Skripsi. Bandung. IPB.
- Mardiati SM dan TR. Saraswati. 2014. Buku Penuntun Praktikum Mikroteknik Hewan. Semarang. Undip.
- Mardiati SM dan AJ. Sitaswi. 2016. Pertambahan Berat Badan Mencit (*Mus musculus* L.) Setelah Perlakuan Ekstrak Air Biji Pepaya (*Carica papaya* Linn.) Secara Oral Selama 21 Hari. *Buletin Anatomi dan Fisiologi*, 1(1):75-80.
- Modupe AE. 2015. Effects of Oral Administration of a Decoction on Serum Levels of Leutinizing Hormone, Follicle Stimulating Hormone, Progesterone and Estradiol in Female Dutch-White Rabbits. *Research Journal of Medicinal Plant*, 9(3): 141-145.
- Muchtaromah B., Romaidi., TP. Griani dan Y. Hasfi. 2015. Potensial Antifertilty of *Centella asiatica* Leaf Extract. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 9(7): 102-105.
- Nurliani A., Rusmiati dan HB. Santoso. 2005. Perkembangan Sel Spermatogenik Mencit (*Musmusculus* L) setelah Pemberian Ekstrak Kulit Kayu Durian (*Durio zibethinus* Murr.). *Berkala Penelelitian Hayati*, 11: 77-79.
- Puspitasari Y., BM. Suhita., P. Srianto, dan Widjiati. 2014. Pemberian Ekstrak Ethanol Biji Pepaya (*Carica papaya*) pada Tikus Betina (*Rattus novergicus*) Sebagai Alternatif Bahan Antifertilitas Folikulogenesis, Kualitas Sel Telur dan Angka Fertilisasi. *Veterinaria Medika*, 30 (1): 61-66.
- Santoso S. 2008. Panduan Lengkap Menguasai SPSS 16. Jakarta. PT Elex Media Komputindo.
- Satriyasa BK dan WI. Pangkahila 2010. Fraksi Heksan dan Fraksi Metanol Ekstrak Biji Pepaya Muda dapat Menghambat Spermatogonia A Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Jurnal Veteriner Maret*, 11(1): 36-40.
- Setyowati WAE., SRD. Ariani, Ashadi, B. Mulyani dan A. Hidayat. 2015. Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia VII: Aktivitas Antifertilitas Kontrasepsi dari Kulit Durian (*Durio zibethinus* Murr) Varietas Petruk. Surakarta, 18 April 2015.
- Songsasen N., A. Fickes BS. Pukazhenthid dan DE. Wildt. 2009. Follicular Morphology, Oocyte Diameter and Localization of Fibroblast Growth Factors in the Domestic Dog Ovary. *Reprod Domest Anim*, 44(2): 65–70
- Speroff L dan Fritz MA. 2010. Hormone Biosynthesis, Metabolism and Mechanism of Action. in Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Seven Ed. Philadelphia. Lippincot Williams dan Wilkins.
- Sukadana IM., SR. Santi dan NK. Juliarti. 2008. Aktivitas Antibakteri Senyawa Golongan Triterpenoid dari Biji Pepaya (*Carica papaya* L.). *Jurnal Kimia*, 2 (1) : 15-18.
- Tajima K., M. Orisaka., T. Mori dan F. Kotsuji. 2007. Ovarian Theca Cells In Follicular Function. *Reprod Biomed Online*, 15: 591-609.
- Tilly JL dan KI. Tilly. 1995. Inhibitors of Oxidative Stress Mimic the Ability of Follicle-Stimulating Hormone to Suppress Apoptosis in Cultured Rat Ovarian Follicles. *Endocrinology*, 136 (1): 242-252.
- Williams CJ dan GF. Erickson. 2012. *Morphology and Physiology of the Ovary*. <http://www.endotext.org/chapter/morphology-and-physiology-of-the-ovary>. Diakses pada tanggal 25 Agustus 2017.
- Young JM dan AS. McNeilly. 2010. Theca: The Forgotten Cell of The Ovarian Follicle. *Reproduction*, 140 : 489-504.



Keterangan: Penampang melintang folikel de Graaf menci (*M. musculus*) setelah perlakuan ekstrak air biji pepaya selama 21 hari
A. Kelompok K(-); B: Kelompok K(+); C, D, E: Kelompok perlakuan dengan ekstrak air biji pepaya dengan dosis 1,4; 3,5 dan 7 mg/ekor/hari.