

**PENGARUH EKSTRAK BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP
FOLIKULOGENESIS PADA OVARIUM MENCIT (*Mus musculus* L.)**

(Skripsi)

Oleh

Mesy Hervista



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDARLAMPUNG
2017**

ABSTRAK

PENGARUH EKSTRAK BIJI PEPAYA (*Carica papaya L.*) TERHADAP FOLIKULOGENESIS PADA OVARIUM MENCIT (*Mus musculus L.*)

Oleh

Mesy Hervista

Indonesia memiliki kekayaan jenis tumbuhan yang sangat berlimpah. Sebagian besar spesies tumbuhan dapat menghasilkan senyawa metabolit sekunder yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan alami obat, salah satunya yaitu adalah sebagai bahan antifertilitas. Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan adalah tanaman pepaya. Biji pepaya diketahui memiliki kandungan senyawa flavonoid, triterpenoid, dan saponin dimana salah satu dari senyawa tersebut bersifat fitoestrogen yang berperan dalam penghambatan sekresi hormon FSH. Hormon FSH berperan penting dalam pematangan ovum. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh dari ekstrak biji pepaya yang diberikan kepada mencit betina terhadap perkembangan folikel ovarium berdasarkan ukuran diameter dari folikel dan ketebalan lapisan sel-sel granulosa. Pemberian ekstrak dilakukan selama 14 hari dengan 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan yaitu kelompok K (kontrol) 0 mg/ 40 gr BB dalam 0,4 ml aquabides, Kelompok Perlakuan 1 (P1) 2 mg/40 gr BB dalam 0,4 ml aquabides, kelompok (P2) 4 mg/40 gr BB dalam 0,4 ml aquabides, dan kelompok (P3) 8 mg/40 gr BB dalam 0,4 ml aquabides. Selanjutnya data yang didapatkan dianalisis menggunakan metode analisis ragam dan dilanjutkan dengan uji BNT pada taraf kepercayaan 5%. Dari hasil analisis data, dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak biji pepaya dapat menghambat perkembangan folikel sekunder,tersier dan folikel de Graff serta menurunkan ketebalan lapisan sel-sel granulosa yang mengelilingi oosit. Pada penelitian ini semakin tinggi dosis perlakuan maka ukuran folikel menjadi semakin kecil. Bahkan, pada dosis 4 mg/40 grBB dan 8 mg/40 grBB tidak ditemukan perkembangan folikel yang mencapai tahap folikel tersier dan de Graff.

Kata Kunci : biji Pepaya (*Carica papaya L.*), reproduksi mencit, ovarium, folikulogenesis.

**PENGARUH EKSTRAK BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP
FOLIKULOGENESIS PADA OVARIUM MENCIT (*Mus musculus* L.)**

Oleh

Mesy Hervista

Skripsi

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar
SARJANA SAINS (S.Si)

pada
Jurusan Biologi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDARLAMPUNG
2017**

Judul Skripsi : **PENGARUH EKSTRAK BIJI PEPAYA
(*Carica papaya* L.) TERHADAP FOLIKULOGENESIS
PADA OVARIUM MENCIT (*Mus musculus* L.)**

Nama Mahasiswa : **Mesy Hervista**

No. Pokok Mahasiswa : 1417021071

Jurusan : Biologi

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Pembimbing I

Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.
NIP 19660305 199103 2 001

Pembimbing II

Dra. Martha Lulus Lande, M.P.
NIP 19560813 198511 2 001

2. Ketua Jurusan Biologi FMIPA

Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.
NIP 19660305 199103 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : **Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.**



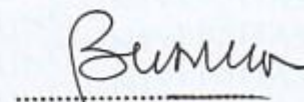
.....

Sekretaris : **Dra. Martha Lulus Lande, M.P.**

.....

Penguji

Bukan Pembimbing : **Dr. Hendri Busman, M.Biomed.**



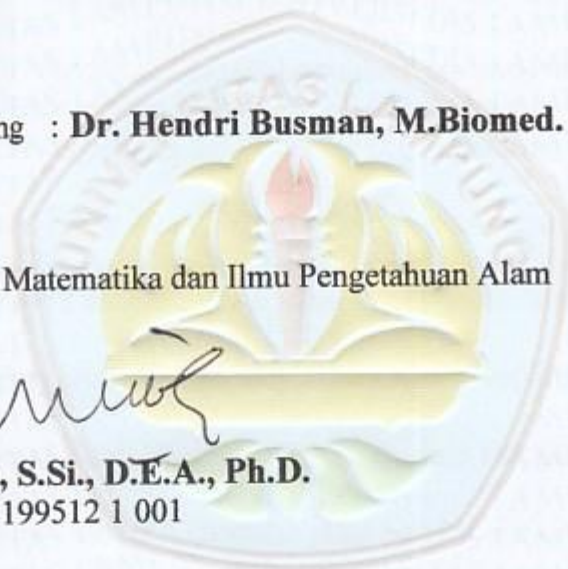
.....

2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Prof. Warsito, S.Si., D.E.A., Ph.D.

NIP 19710212 199512 1 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **03 Januari 2018**



RIWAYAT HIDUP



Penulis dilahirkan di Tanjung Karang, pada tanggal 8 April 1996, merupakan putri pertama dari tiga bersaudara pasangan Ayahanda Hermansyah dan Ibunda Masita.

Penulis menyelesaikan pendidikan dasar di Sekolah Dasar Negeri (SDN) 02 Labuhan Ratu pada tahun 2008, pendidikan menengah pertama di Sekolah Menengah

Pertama (SMP) Negeri 5 Bandar Lampung pada tahun 2011, dan pendidikan menengah atas di Madrasah Aliyah Negeri 1 Bandar Lampung pada tahun 2014.

Pada tahun yang sama penulis diterima di Perguruan Tinggi Negeri (PTN) Universitas Lampung (UNILA) pada Program Studi Biologi, Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN).

Pada tahun 2017, penulis melaksanakan Kerja Praktik (KP) dengan judul “Uji Viabilitas Gulma *Echinochloa colonum* Yang Terbawa Oleh Komoditas Beras Impor di Balai Karantina Pertanian Kelas I B.Lampung”.

Selain mengikuti perkuliahan, penulis juga turut aktif dalam organisasi Himpunan Mahasiswa Biologi (HIMBIO) FMIPA Unila sebagai anggota Bidang Ekspedisi Tahun 2015-2016.

Dengan Ridho ALLAH SWT,

Kupersembahkan kecilkku ini kepada Ibunda dan Ayahandaku Tercinta yang selalu senantiasa memanjatkan doa untuk putri tercintanya dan telah menghantarkan diriku sampai jenjang ini dengan segala daya upaya tanpa kenal lelah. Juga untuk para sahabatku tersayang.

Serta Almamater dan Para Pendidik ku Yang Kusayangi.

MOTTO

*Kegagalan bukan untuk dilupakan tetapi jadikan pengalaman.
Karena Sebaik-baiknya manusia adalah dia yang mau berusaha
untuk lebih baik. Sebagaimana firman ALLAH SWT:*

بِأَنْفُسِهِمْ يُغَيِّرُونَ

يُغَيِّرُ

*"Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah keadaan suatu kaum sebelum mereka mengubah
keadaan diri mereka sendiri." (QS.ar-Ra'd:11)*

SANWACANA

Puji Syukur Kehadirat Allah SWT, yang telah memberikan Rahmat dan Hidayah, serta telah meneguhkan kepada hamba-hamba-Nya dalam agama-Nya. Karena cinta dan kemurahan-Nya-lah penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **”Pengaruh Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya L.*) Terhadap Folikulogenesis Pada Ovarium Mencit (*Mus musculus L.*)”** sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Science Bidang Biologi di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung.

Selama penyusunan skripsi ini, penulis tidak sendiri melainkan banyak mendapat bantuan dari berbagai pihak yang selalu memberi semangat dan dorongan agar terus maju. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Ibu Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc., selaku Pembimbing Utama sekaligus sebagai Ketua Jurusan Biologi atas bimbingan, saran, serta ilmu yang telah diberikan dari awal penelitian hingga terselesaikannya skripsi ini.
2. Ibu Dra. Martha L.Lande, M.P., selaku Pembimbing Kedua atas bimbingan, saran dan kritik yang diberikan dalam proses penyelesaian skripsi ini. .

3. Bapak Dr. Hendri Busman, M.Biomed., selaku Pembahas. Terima kasih banyak atas saran dan kritik, serta masukan yang telah diberikan dalam upaya perbaikan skripsi ini.
4. Ibu. Endang L.Widiastuti, Ph.D., selaku Pembimbing Akademik.
5. Ibu Rochmah Agustrina, Ph.D., Sekalu dosen Biologi Fmipa Unila yang telah banyak membimbing dan memberikan motivasi dan Ilmu yang bermanfaat selama penulis menjadi mahasiswa di Jurusan Biologi.
6. Kedua orangtuaku; Bapak Hermansyah dan Ibu Masita serta kedua adikku; Mentari hervista dan Mutiara Hervista, yang telah banyak memberikan perhatian, kasih sayang, serta doa , juga dukungan baik moril maupun materiil. Terima kasih atas semuanya.
7. Bapak dan Ibu Dosen, serta seluruh staff Fakultas Matematika dan ilmu Pengetahuan Alam, Unversitas Lampung, khususnya di Jurusan Biologi.
8. Ibu drh.Eva, Bapak drh. Joko, Ibu Heni, dan Pak Toto dan semua pihak di BPPV Regional III Bandar Lampung .
9. Sahabat Setia ku M.Rizky Ramadhan yang telah berjuang bersama-sama dalam menyelesaikan tugas akhir ini.
10. Rekan Tim Penelitian Fanisha Restu Dikjayati, terima kasih banyak atas Kerja sama yang baik selama Penelitian.
11. Terkhusus untuk sahabat tercinta Salma Indah Kurniati, Terimakasih atas bantuan dan kasih sayang nya selama proses penelitian ini berlangsung.
12. Sahabat-sahabatku Dibyo, Oksa, Mizan, Basuki, Anis, Nadya, Ari, Sinta Bima, dan Fatia adni. Terima kasih banyak atas keceriaan dan kebersamaan yang selama ini telah kalian berikan.

13. Teman-teman serta Adik-adik angkatan 2014, 2015, 2016, dan yang telah berjuang, belajar, banyak bertukar cerita dan pengalaman. Semangat terus untuk kalian.
14. Teman-teman kosan Darlina, Novia, Nining, Tika, Anggi, Renti, Ayu, dan semuanya untuk semua kebersamaan selama di perkuliahan ini.
15. Teman-teman KKN Purwosari Kak Ardi, Abu, Rico, Nur, Intan, Anggita. Terimakasih untuk kebersamaan yang terjalin sampai saat ini.
16. Teman-teman Kerja Praktik Agus, Desti, Charenina, Woro, Andrew dari Jurusan Pertanian Unila. Terima kasih atas semua semangat, loyalitas serta kebersamaan dalam menjalankan Kerja Praktik.
17. Almamaterku tercinta Universitas Lampung dan semua pihak yang telah banyak membantu dalam penyelesaian penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Hanya ALLAH SWT yang dapat membalas kebaikan kalian semua. Semoga ini akan menjadi hal yang terbaik untuk kita semua. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, saran dan kritik yang membangun sangat diperlukan dalam penulisan dikemudian hari.

Bandar Lampung, 03 Januari 2018

Mesy Hervista

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
SANWACANA	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GAMBAR	vi
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Tujuan Penelitian	3
C. Manfaat Penelitian.....	4
D. Kerangka Pemikiran	4
E. Hipotesis	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Tanaman Pepaya (<i>Carica Papaya L</i>)	6
1. Biologi dan Morfologi Pepaya (<i>Carica papaya L.</i>)... ..	6
2. Kandungan Kimia Tanaman Pepaya (<i>Carica papaya L.</i>)	9
3. Kegunaan Tanaman Pepaya (<i>Carica papaya L.</i>)	12
B. Biologi Mencit (<i>Mus musculus L.</i>).....	12
C. Histologi Ovarium	14

D. Pembentukan dan Perkembangan Folikel Pada Ovarium	16
1. Folikel Primer	16
2. Folikel Sekunder	18
3. Folikel Tersier	20
4. Folikel de Graaf.....	22
E. Hormon-Hormon Reproduksi	24
1. FSH dan LH	24
2. Estrogen	25
3. Progesteron	26
4. Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)	26
III. METODE PENELITIAN	28
A. Waktu dan Tempat Penelitian	28
B. Alat dan Bahan	28
1. Alat	28
2. Bahan	29
C. Prosedur Penelitian	29
1. Kandang Hewan Uji	29
2. Hewan Uji	29
3. Pembuatan Ekstrak Biji Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	29
4. Pemberian Perlakuan	30
5. Perhitungan Penetapan Dosis	31
6. Pembedahan Mencit (<i>Mus musculus</i> L.)	31
D. Pengamatan dan Pengukuran Diameter Folikel	32
1. Histologi Ovarium.....	32
2. Teknik Pembuatan Slide	32
a. Trimming.....	32
b. Dehidrasi	33
c. Embedding.....	33
d. Cutting.....	33
e. Staining.....	34
f. Mounting.....	34
g. Pembacaan Slide	34
3. Pengukuran Diameter Folikel	34
4. Parameter yang Diamati.....	34
E. Rancangan Penelitian dan Analisis Data	35
F. Diagram Alir Penulisan	36

IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	37
A. Hasil Penelitian	37
1. Folikel Primer	37
2. Folikel Sekunder	40
B. Pembahasan	44
V. KESIMPULAN DAN SARAN	56
A. Kesimpulan	56
B. Saran	56
DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN	63

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rata-rata diameter folikel primer \pm Standar Deviasi Setelah Pemberian Ekstrak Biji Pepaya	37
2. Rata-rata ketebalan lapisan granulosa pada folikel primer \pm Standar Deviasi setelah pemberian Ekstrak Biji Pepaya	37
3. Rata-rata diameter folikel sekunder \pm Standar Deviasi setelah pemberian ekstrak biji pepaya	40
4. Rata-rata ketebalan lapisan granulosa pada folikel sekunder \pm Standar Deviasi setelah pemberian ekstrak biji pepaya	41
5. Hasil analisis uji statistik <i>One Way ANOVA</i> pengaruh ekstrak biji pepaya terhadap diameter folikel primer pada ovarium mencit	63
6. Hasil Uji Beda Nyata Terkecil (BNT) pengaruh ekstrak biji pepaya terhadap diameter folikel primer pada ovarium mencit	63
7. Hasil analisis uji statistik <i>One Way ANOVA</i> pengaruh ekstrak biji pepaya terhadap ketebalan lapisan sel granulosa pada folikel primer pada ovarium mencit	65
8. Hasil Uji Beda Nyata Terkecil (BNT) pengaruh ekstrak biji pepaya terhadap ketebalan lapisan sel granulosa pada folikel primer pada ovarium mencit	65

9. Hasil analisis uji statistik <i>One Way ANOVA</i> pengaruh ekstrak biji pepaya terhadap diameter folikel sekunder pada ovarium mencit	67
10. Hasil Uji Beda Nyata Terkecil (BNT) pengaruh ekstrak biji pepaya terhadap diameter folikel sekunder pada ovarium mencit	67
11. Hasil analisis uji statistik <i>One Way ANOVA</i> pengaruh ekstrak biji pepaya terhadap ketebalan lapisan sel granulosa pada folikel primer pada ovarium mencit	69
12. Hasil Uji Beda Nyata Terkecil (BNT) pengaruh ekstrak biji pepaya terhadap ketebalan lapisan sel granulosa pada folikel sekunder pada ovarium mencit	69

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Morfologi Tanaman Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	9
2. Morfologi Mencit (<i>Mus musculus</i> L.)	13
3. Sistem Reproduksi Mencit Betina	15
4. Bagian-Bagian Pada Sistem Reproduksi Mencit Betina	15
5. Proses Perkembangan Folikel Pada Ovarium Mamalia	16
6. Folikel Primer Ovarium Mamalia	18
7. Folikel Sekunder Ovarium Mamalia	19
8. Folikel Tersier Ovarium Mamalia	20
9. Folikel de Graff Ovarium Mamalia	23
10. Skema Rancangan Acak	35
11. Skema Alur Penelitian	36
12. Rata-rata Diameter Folikel Primer Pada Ovarium Mencit Setelah Pemberian Ekstrak Biji Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	38
13. Rata-rata Ketebalan Lapisan Sel Granulosa Pada Folikel Primer Pada Ovarium Mencit Setelah Pemberian Ekstrak Biji Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	39
14. Rata-rata Diameter Folikel Sekunder Pada Ovarium Mencit Setelah Pemberian Ekstrak Biji Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	42

15. Rata-rata Ketebalan Lapisan Sel-sel Granulosa Pada Folikel Sekunder Pada Ovarium Mencit Setelah Pemberian Ekstrak Biji Pepaya(<i>Carica papaya</i> L.)	43
16. Gambaran Histologi Ovarium Mencit Setelah Perlakuan Menggunakan Ekstrak Biji Pepaya Selama 14 Hari	44
17. Struktur Kimia Estrogen	51
18. Struktur Kimia Flavonoid	51
19. Alat-alat Yang digunakan Dalam Penelitian	71
20. Proses Pembuatan Ekstrak Biji Pepaya	72
21. Ekstrak Murni Biji Pepaya Setelah dievaporasi	73
22. Larutan Stok Yang Telah diencerkan dalam Aquabides	73
23. Proses Pencekakan Ekstrak Biji Pepaya Pada Mencit	74
24. Proses Pembiusan Mencit	74
25. Proses Pembedahan Mencit	75
26. Proses Pengambilan Ovarium Mencit	75
27. Proses Fiksasi Ovarium Mencit dalam Formalin	76
28. Proses <i>Trimming</i>	76
29. Tahap-tahap perendaman <i>embedding cassette</i> dalam berbagai jenis larutan	77
30. Macam-macam Larutan Yang digunakan Dalam Proses Dehidrasi	78
31. Proses Pencetakan menggunakan Parafin	78
32. Proses Pematangan Ovarium menggunakan Mikrotom	79
33. Proses pewarnaan menggunakan <i>Hematoxylin Eosin</i>	79
34. Preparat Histologi Ovarium yang telah ditutup menggunakan <i>cover glass</i>	80
35. Proses Pengukuran diameter dan Ketebalan granulosa	80

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Indonesia merupakan negara berkembang yang memiliki jumlah penduduk yang cukup tinggi. Masalah Kepadatan penduduk di Indonesia menjadi suatu masalah yang dihadapi pemerintah dan belum dapat diatasi sampai saat ini karena tingkat angka kelahiran yang semakin tinggi tiap tahunnya dan berdampak pada peningkatan jumlah penduduk. Berdasarkan data Badan Pusat Statistik Indonesia (BPS), pada tahun 2010 jumlah penduduk Indonesia mencapai 237.641.326 jiwa. Untuk menekan laju pertumbuhan penduduk tersebut, pemerintah menggalang program Keluarga Berencana (KB) sebagai salah satu bagian dari program pembangunan nasional.

Namun, pemilihan KB modern bukanlah tanpa masalah, terutama yang berhubungan dengan cara hormonal seperti non plant, suntikan, dan pil karena dapat menimbulkan efek samping seperti berat badan naik turun, perdarahan, darah tinggi, sakit kepala, mual, tidak haid, gangguan siklus menstruasi, obesitas dan lain-lain (Winarno, 2007).

Dari pernyataan yang dipaparkan di atas mengenai efek samping dari penggunaan KB modern, maka beberapa kelompok masyarakat memilih

beralih menggunakan cara kontrasepsi tradisional dengan menggunakan ramuan obat tradisional sebagai salah satu upaya pencegahan kehamilan. Masyarakat lebih memilih alternatif ini karena dianggap relatif lebih murah (dapat terjangkau oleh seluruh lapisan masyarakat), dan lebih aman dari efek samping dibandingkan dengan obat-obatan sintetik.

Kekayaan jenis tanaman yang tumbuh di Indonesia sangat berlimpah termasuk di dalamnya tanaman yang dapat dimanfaatkan untuk tujuan pengobatan sehingga masyarakat Indonesia banyak sekali yang memanfaatkan tanaman sebagai obat-obatan alami karena dinilai lebih ekonomis dan aman jika dikonsumsi tanpa menimbulkan banyak efek samping yang merugikan. Salah satu pemanfaatan tanaman sebagai obat adalah sebagai bahan antifertilitas. Beberapa penelitian telah menjelaskan bahwa beberapa tanaman seperti pepaya dapat dijadikan sebagai salah satu bahan antifertilitas. Pada beberapa penelitian telah dibuktikan bahwa ekstrak dari biji pepaya dapat menurunkan jumlah dan motilitas dari spermatozoa pada mencit jantan, seperti yang dikemukakan oleh Cristijanti (2009), pemberian ekstrak biji pepaya dapat menurunkan jumlah dan motilitas pada sperma tikus putih. Apabila ekstrak biji pepaya dapat berpengaruh terhadap sistem jantan maka bagaimana pengaruh biji pepaya terhadap sistem reproduksi betina mengingat biasanya penerapan suatu bahan antifertilitas dilakukan pada sistem reproduksi betina.

Berdasarkan hasil uji fitokimia, selain mengandung asam-asam lemak, pada ekstrak kental methanol biji pepaya diketahui mengandung senyawa

kimia lain seperti golongan fenol, alkaloid seperti flavonoid, triterpenoid, dan saponin (Sukadana, 2008).

Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya mengenai tanaman sebagai bahan antifertilitas, hampir semua tanaman yang berkhasiat sebagai obat kontrasepsi, memiliki kandungan senyawa-senyawa alkaloid seperti flavonoid, triterpenoid saponin, minyak esensial, dan fitosterol. Mungkin diantara kandungan tersebut ada yang bersifat sebagai anti estrogen yang berperan dalam penghambatan siklus reproduksi.

Ditinjau dari segi antifertilitas, bahan aktif triterpenoid saponin dapat memperbaiki sel sel granulosa yang mampu menghambat sekresi hormon gonadotropin yang menyebabkan folikel tidak dapat berkembang. Sel-sel granulosa pada folikel ovarium mengsekresikan suatu inhibidin yang berperan sebagai penghambat sintesis dan sekresi gonadotropin khususnya *Follicle Stimulating Hormone* (FSH). Akibatnya perkembangan folikel akan terhambat dan ovum tidak dapat di bentuk (winda,2006).

B. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap perkembangan folikel primer, folikel sekunder, folikel tersier, dan folikel de Graff pada ovarium mencit (*Mus musculus* L.).

2. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap ketebalan lapisan sel-sel granulosa pada masing-masing folikel primer, folikel sekunder, folikel tersier dan folikel de Graff pada ovarium mencit (*Mus musculus* L.).

C. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang manfaat biji pepaya yang memiliki potensi untuk digunakan sebagai bahan antifertilitas alami pada wanita.

D. Kerangka Pikir

Indonesia merupakan salah satu negara yang masyarakatnya masih memanfaatkan tanaman sebagai obat. Penggunaan tanaman sebagai obat-obatan alami karena dinilai lebih ekonomis dan aman jika dikonsumsi tanpa menimbulkan banyak efek samping yang merugikan. Salah satu pemanfaatan tanaman sebagai obat adalah sebagai bahan antifertilitas. Beberapa tanaman yang digunakan sebagai bahan antifertilitas memiliki kandungan senyawa seperti flavonoid, triterpenoid, saponin, minyak esensial, fitosterol, dan sejumlah senyawa aktif lainnya yang salah satu diantaranya bersifat antiestrogen dan antiimplantasi yang menghambat siklus reproduksi pada wanita.

Salah satu tanaman yang berfungsi sebagai bahan antifertilitas adalah pepaya (*Carica papaya* L.). Ekstrak biji dari pepaya telah terbukti dapat

menurunkan jumlah spermatozoa dan motilitas sperma pada mencit jantan dan dapat menjadi bahan kontrasepsi alternatif bagi laki-laki. Dari penelitian tersebut, ada kemungkinan bahwa ekstrak biji pepaya juga dapat menjadi bahan antifertilitas bagi wanita. Ekstrak Biji pepaya yang diberikan pada mencit mungkin akan berpengaruh pada aktivitas folikel pada ovarium karena salah satu dari kandungan senyawa pada biji tersebut bersifat fitoestrogen yang menyerupai estrogen yang disintesis oleh tubuh. Kandungan senyawa fitoestrogen dalam ekstrak biji pepaya akan berfungsi sebagai pengacau kerja hormon gonadotropin (GnRH) sehingga akan menghambat sekresi hormon FSH, dengan demikian pembentukan folikel akan terhambat.

E. Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) dapat menghambat perkembangan folikel primer, folikel sekunder, folikel tersier, dan folikel de Graaf pada ovarium mencit (*Mus musculus* L.).
2. Ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) dapat mengurangi ketebalan lapisan sel-sel granulosa yang mengelilingi folikel primer, folikel sekunder, folikel tersier, dan folikel de Graaf pada ovarium mencit (*Mus musculus* L.).

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Pepaya (*Carica papaya* L.)

1. Biologi dan Morfologi Pepaya (*Carica papaya* L.)

Tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) adalah semak berbentuk pohon dengan batang yang lurus dan bulat. Bagian atas bercabang atau tidak, sebelah dalam berupa spons dan berongga, sebelah luar banyak tanda bekas daun. Tinggi pohon 2,5-10 m, tangkai daun bulat berongga, panjang 2,5-10 m, daun bulat atau bulat telur, bertulang daun menjari, tepi bercangap, berbagi menjari, ujung runcing garis tengah 25-75 cm, sebelah atas berwarna hijau tua, sebelah bawah hijau agak muda daun licin dan suram, pada tiap tiga lingkaran batang terdapat 8 daun.

Bunga pada pepaya hampir selalu berkelamin satu atau berumah dua, tetapi kebanyakan dengan beberapa bunga berkelamin dua pada karangan bunga yang jantan. Bunga jantan pada tandan yang serupa malai dan bertangkai panjang, berkelopak sangat kecil mahkota berbentuk terompet berwarna putih kekuningan, dengan tepi yang bertaju lima, dan tabung yang panjang, langsing, taju berputar dalam kuncup, kepala sari bertangkai pendek, dan duduk bunga betina kebanyakan berdiri sendiri, daun mahkota

lepas dan hampir lepas, putih kekuningan, bakal buah beruncing satu, kepala putik lima duduk. Buah buni bulat telur memanjang, biji banyak, dibungkus oleh selaput yang berisi cairan, didalamnya berduri. Tanaman pepaya berasal dari Amerika dan ditanam sebagai pohon buah. Tanaman ini dapat dijumpai hampir di seluruh kepulauan Indonesia, di Jawa Tengah dikenal dengan nama kates, di Sunda dinamakan gedang, orang Sulawesi menyebutnya kapaya dan di Ambon dikenal dengan nama papas (Ayu, 2015).

Dalam klasifikasi tanaman, pepaya termasuk dalam bangsa *caricaceae*. Bangsa ini memiliki 4 marga, yaitu *Carica*, *Jarila*, *Jacaranta*, dan *Cylicomorpha*. Ketiga marga pertama merupakan tanaman asli Amerika Tropis, sedangkan marga keempat merupakan tanaman yang berasal dari Afrika. Marga *Carica* memiliki 24 spesies, salah satu diantaranya adalah pepaya. Dalam sistematika tumbuhan pepaya dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

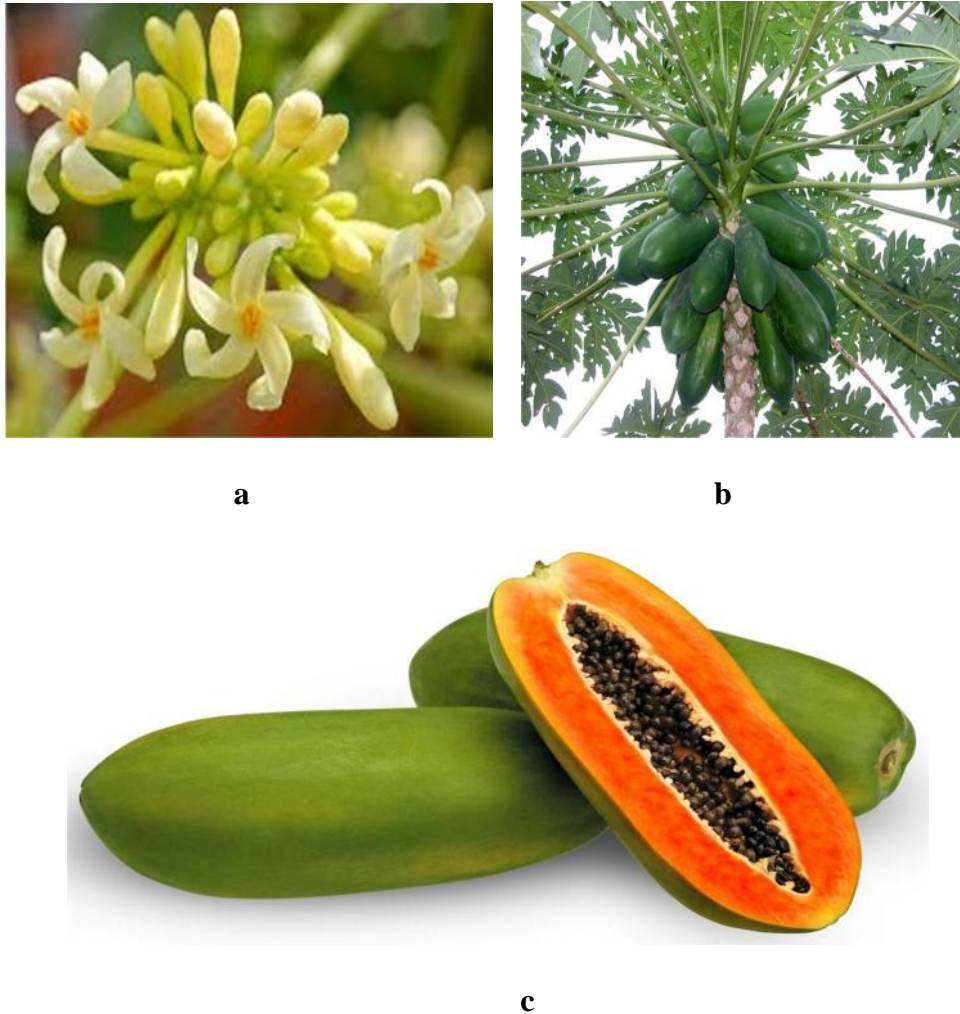
Kerajaan : Plantae
Divisi : Magnoliphyta
Kelas : Magnolipsida
Suku : Brassicales
Bangsa : Cacicaceae
Marga : *Cacica*
Jenis : *Carica papaya* L (ITIS, 2011).

Tanaman pepaya memiliki sistem perakaran akar tunggang (*radix primaria*), karena akar-akar ini bukan berasal dari calon akar yang asli atau yang disebut dengan akar liar, dan bentuknya seperti serabut. Dengan bentuk batang pada tanaman pepaya yaitu berbentuk bulat, dengan permukaan batang yang memperlihatkan berkas-berkas daun. Arah tumbuh batang yaitu tegak lurus yaitu jika arahnya lurus ke atas. Permukaan batang tanaman pepaya yaitu licin. Batangnya berongga, biasanya tidak bercabang, dan tingginya dapat mencapai 10 m.

Daunnya merupakan daun tunggal, berukuran besar, dan bercangap, juga mempunyai bagian-bagian daun lengkap. Daun pepaya dikatakan mempunyai bangun bulat (*orbicularis*), ujung daun yang meruncing, tangkai daun panjang dan berongga. Dilihat dari susunan tulang daunnya, daun pepaya termasuk daun-daun yang bertulang menjari (*palminervis*). Daun yang muda terbentuk di bagian tengah tanaman. Pepaya termasuk golongan tumbuhan poligam (*polygamus*), karena pada satu tumbuhan terdapat bunga jantan, bunga betina, dan bunga sempurna.

Tanaman pepaya memiliki bentuk buah yang lonjong berwarna hijau kekuningan bila telah masak dan biji pepaya bentuknya agak bulat, besarnya dapat mencapai 5 mm dan terdiri dari embrio, jaringan bahan makanan dan kulit biji. Banyaknya biji tergantung dari besar kecilnya buah. Permukaan biji agak keriput dan dibungkus oleh kulit ari yang bersifat seperti agar atau transparan, kotiledon putih, rasa biji pedas atau

tajam dengan aroma yang khas (Kalie, 2009). Morfologi dan ciri tanaman pepaya dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Morfologi tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) (Anonim, 2003)
Bunga; b.) pohon; c.) buah dan biji .

2. Kandungan Kimia Tanaman Pepaya (*Carica papaya* L.)

Tanaman pepaya mempunyai kandungan kimia yang berbeda-beda pada buah, daun, akar maupun biji. Pada buah terkandung asam butanorat, metal butanoat, benzilglukosinolat, linalool, papain, asam alfa linoleat, alfa filandren, alfa terpinen, gamma terpinen, 4-terpineol, dan terpinolen. Pada

daun terkandung alkaloid, dehidrokarpain, pesedokarpain, flavonol, benzilglukosinolat, papain dan tannin.

Seratus gram daun dilaporkan mengandung 74 kalori, 77.5 g H₂O, 7 g protein, 2 g lemak, 11.3 g karbohidrat total, 1.8 g serat, 2.2 g abu, 344 mg kalsium, 142 mg fosfor, 0.8 mg besi, 18 g natrium, 652 mg kalium, 11.565 µg beta karoten, 0.09 mg thiamin, 0.48 mg riboflavin, 2.1 mg niasin, 140 mg asam askorbat dan 136 mg vitamin E (Duke, 1983).

Daun pepaya kaya akan enzim papain semacam protease yang dapat melunakkan daging dan mengubah konformasi protein lainnya. Buah dan daun pepaya juga mengandung *carpaine*, suatu alkaloid yang dimanfaatkan sebagai antihelmintik. Biji pepaya yang berasa pedas dapat dimakan dan di India dimanfaatkan untuk kontrasepsi (Anonim, 2006).

Secara tradisional biji pepaya dapat dimanfaatkan sebagai obat cacing gelang, gangguan pencernaan, diare, penyakit kulit, kontrasepsi pria, bahan baku obat masuk angin dan sebagai sumber untuk mendapatkan minyak dengan kandungan asam-asam lemak tertentu. Minyak biji pepaya yang berwarna kuning diketahui mengandung 71,60 % asam oleat, 15,13 % asam palmitat, 7,68 % asam linoleat, 3,60% asam stearat, dan asam-asam lemak lainnya. Berdasarkan hasil uji fitokimia, selain mengandung asam-asam lemak, pada ekstrak kental methanol biji pepaya diketahui mengandung senyawa kimia lain seperti golongan fenol, alkaloid seperti flavonoid, triterpenoid, dan saponin (Sukadana, 2008).

Menurut Christijanti (2009), pemberian ekstrak biji pepaya dapat menyebabkan infertil dengan berkurangnya jumlah sperma dan motilitas yang menurun. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak biji pepaya berpengaruh terhadap jumlah spermatozoa. Pengaruh ini menyebabkan jumlah spermatozoa lebih kecil/rendah seiring dengan kenaikan dosis ekstrak biji pepaya. Jumlah spermatozoa yang lebih kecil/rendah tersebut diperkirakan terjadi karena bahan aktif dalam biji pepaya berpengaruh terhadap komponen yang terlibat dalam spermatogenesis.

Pemberian ekstrak metanol biji pepaya (*Carica papaya* L.) diketahui memiliki aktivitas antifertilitas dan berpengaruh terhadap hormon testosteron serta bobot organ reproduksi. Kandungan senyawa aktif yang diduga bertanggung jawab ialah alkaloid, triterpenoid, dan steroid (Puspita,2014). Lohiya (2002) dalam penelitiannya menyatakan bahwa diketahui bahwa ekstrak kloroform biji pepaya dapat menyebabkan degenerasi sel leydig, sel sertoli, serta menghambat pematangan sel germinal dalam testis. Steroid, triterpenoid, dan alkaloid yang terdapat pada biji pepaya memberikan efek sitotoksik yang dapat mengganggu metabolisme sel germinal dan sel spermatogenik.

Minyak biji pepaya yang berwarna kuning diketahui mengandung 71,60 % asam oleat, 15,13 % asam palmitat, 7,68 % asam linoleat, 3,60% asam stearat, dan asam-asam lemak lainnya. Berdasarkan hasil uji fitokimia, selain mengandung asam-asam lemak, pada ekstrak kental methanol biji

pepaya diketahui mengandung senyawa kimia lain seperti golongan fenol, alkaloid seperti flavonoid, triterpenoid, dan saponin (Sukadana, 2008).

3. Kegunaan Tanaman Pepaya (*Carica papaya* L.)

Hampir semua bagian tanaman pepaya memiliki kegunaan dan digunakan oleh manusia. Akar pepaya digunakan untuk mengatasi cacing kremi, mengobati penyakit ginjal dan kandung kemih. Masyarakat Minahasa memanfaatkan daun pepaya untuk dikonsumsi sebagai makanan yang dapat meningkatkan nafsu makan, obat malaria, kejang perut, dan mengobati asma. Bunga pepaya dapat digunakan sebagai peluruh haid. Getah pepaya dimanfaatkan mengobati luka iris dengan cara meneteskan getah pada luka (Warisno, 2003), di Vietnam, Malaysia, dan Meksiko biji pepaya digunakan sebagai peluruh haid serta agen aborsi jika dikonsumsi pada masa awal kehamilan.

B. Biologi Mencit (*Mus musculus* L.)

Menurut Priambodo (2003), klasifikasi mencit (*Mus musculus* L.) adalah sebagai berikut :

Kingdom : Animalia
 Phylum : Chordata
 Class : Mamalia
 Ordo : Rodentia
 Familia : Muridae
 Genus : *Mus*
 Spesies : *Mus musculus* L.

Mencit (*Mus musculus* L.) merupakan salah satu golongan hewan mamalia pengerat yang hidup secara nokturnal, bersifat omnivorus, takut cahaya dan dapat hidup baik di ruangan dengan temperatur antara 20 - 25⁰C dengan kelembaban ruang 45 – 55% (Yuwono, dkk., 2002). Morfologi mencit dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Morfologi Mencit (*Mus musculus* L.) (Wikipedia, 2008d).

Mencit laboratorium merupakan mencit rumah atau mencit liar yang sudah melalui peternakan. Ciri umum dari mencit ini adalah berwarna putih dengan mata berwarna merah atau hitam juga memiliki pigmen. Berat badan bervariasi menurut umur dan mencapai 40 gram (Lidiati, 2007). Mencit rumah dapat bertahan hidup selama 1-2 tahun dengan masa bunting 19-21 hari. Umur mencit siap untuk dikawinkan adalah 8 minggu, dengan siklus estrus atau berahi 4-5 hari. Fase estrus dimulai antara jam 4 sore dan jam 10 malam dan biasanya betina kawin dalam 3 jam periode estrus (Smith dan Mangkoewidjojo, 1998).

C. Histologi Ovarium

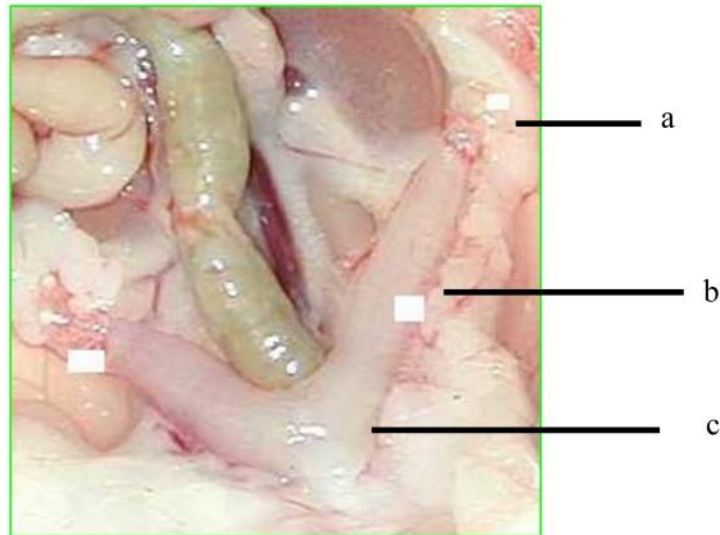
Ovarium terletak di dalam rongga peritoneum, terdiri dari korteks dan medula dan pada mamalia terdapat sepasang ovarium yang berada pada kiri-kanan. Ovarium merupakan salah satu organ endokrin. Ovarium dilapisi oleh lapisan mesovarium, sebagai jaringan ikat dan jalan pembuluh darah dan saraf. Ovarium mempunyai fungsi dalam pembentukan dan pematangan folikel menjadi ovum (Anonim c, 2008).

Pada ovarium, bagian medulla mengandung jalinan vaskular luas di dalam jaringan ikat seluler longgar, sedangkan pada bagian korteks, merupakan tempat terdapatnya folikel ovarium, yang mengandung oosit. Tidak ada batas jelas antara bagian korteks dan medula (Junquiera, *et al.*, 1998).

Menurut Partodihardjo (1980), bentuk ovarium pada setiap jenis hewan berbeda-beda. Berdasarkan jumlah keturunan yang dilahirkan, bentuk ovarium dibagi menjadi dua, yaitu :

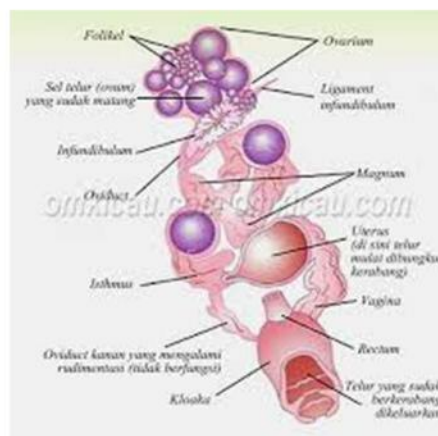
- a. Monotocous : Ovarium yang berbentuk bulat panjang atau oval dan dimiliki oleh hewan yang melahirkan satu anak dalam 1 kali kelahiran.
Contoh : sapi dan kerbau.
- b. Polytocous : ovarium berbentuk seperti buah murbei dan dimiliki oleh hewan yang melahirkan anak dengan jumlah yang banyak dalam satu kali kelahiran. Contoh : tikus dan babi.

Anatomi organ reproduksi pada mencit betina dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Sistem Reproduksi Mencit Betina (Wikipedia, 2008).a) ovarium; b) tuba uterina; c) urinary

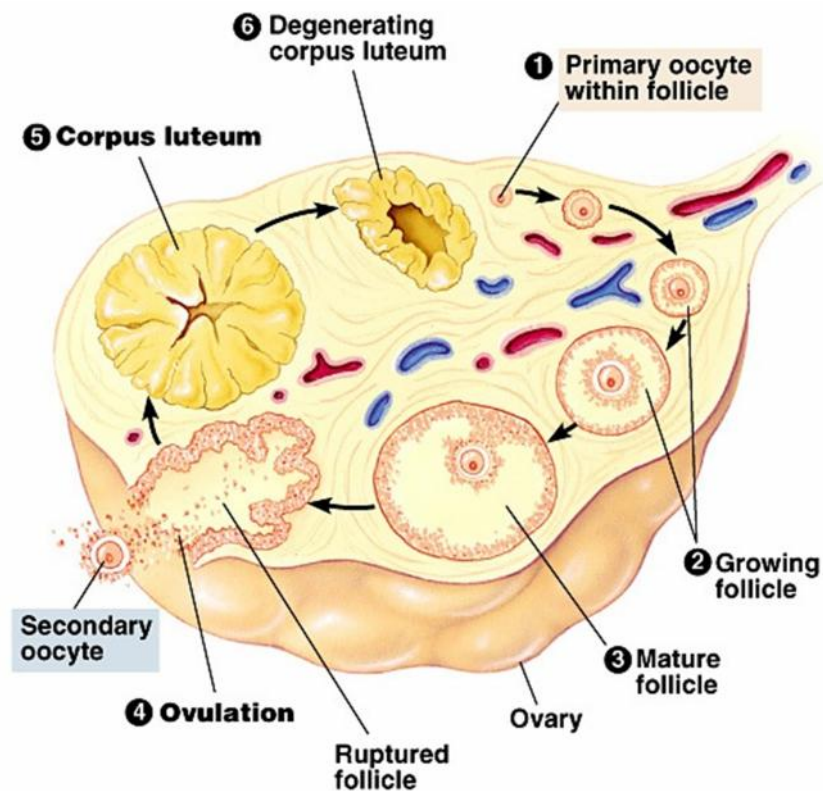
Jaringan ikat korteks pada ovarium mengandung banyak fibroblast, beberapa kolagen dan serabut-serabut otot licin (Toelihere, 1997). Ukuran ovarium berbeda-beda tergantung pada struktur yang berada di dalamnya seperti *korpus luteum* atau folikel. Besarnya ovarium tergantung pada umur dan masa reproduksi hewan betina. Pada hewan betina yang telah sering kali beranak, ovarium dapat menjadi dua kali besarnya ovarium betina remaja (Anantasika, 2007). Struktur ovarium mencit dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Bagian-Bagian Pada Sistem Reproduksi Mencit (Winda, 2006).

D. Pembentukan dan Perkembangan Folikel Pada Ovarium

Sel-sel folikel terbenam dalam stroma korteks. Sebuah folikel terdiri atas sebuah oosit yang dikelilingi oleh satu atau lebih lapisan sel folikel disebut sel granulosa. Ada beberapa tahap perkembangan folikel. Folikel mencapai kematangannya melalui tingkatan-tingkatan perkembangan folikel-folikel primer, sekunder, tersier dan de Graaf (folikel matang). Gambar di bawah ini merupakan gambar penampang histologi dari ovarium mencit (Gambar 5).



Gambar 5. Proses perkembangan folikel pada ovarium mamalia (Winda, 2006).

1. Folikel Primer

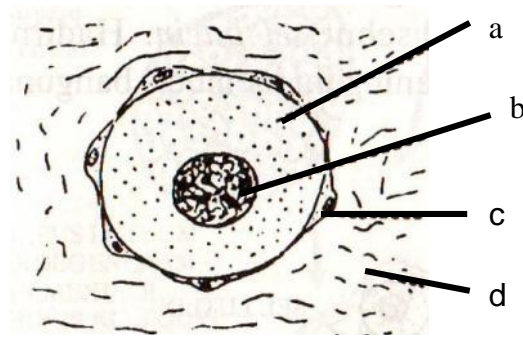
Folikulogenesis dimulai pada tahap ini. Folikel primordial berkembang menjadi folikel primer serta oosit juga mulai tumbuh.

Folikel primordial menciit mengalami pertumbuhan mulai pada 10 sel granulosa yang paling luas. Pertumbuhan oosit berkorelasi dengan jumlah sel granulosa yang mengelilinginya (Braw-Tal 2002). Oosit akan mengeluarkan lapisan hyalin dari glikoprotein untuk mengelilingi oosit yang disebut zona pelusida. Oosit dan zona pelusida dikelilingi oleh satu lapis (unilaminar) sel granulosa kuboid dan lapisan luar dari sel yang datar (Scudamore, 2014).

Sel granulosa mengalami transformasi dari datar menjadi kuboidal (Braw-Tal, 2002). Sel granulosa terletak di atas suatu membran basalis yang memisahkannya dari sel stroma di sekelilingnya sehingga membentuk teka folikuli. Pada tahap folikel primer ini terbentuk reseptor FSH pada sel granulosa (Aerts dan Bols, 2010).

Tahap pertama pembentukan folikel diawali dengan pembesaran sedang dari ovum dengan cara meningkatkan diameternya menjadi dua sampai tiga kali lipat dan diikuti dengan pertumbuhan lapisan sel-sel granulosa tambahan. Folikel pada tahap ini disebut dengan folikel primer. Perkembangan melebihi titik ini tidak mungkin terjadi tanpa adanya hormon FSH (*Folicle Stimulating Hormone*) dan LH (*Luteinizing Hormone*) (Guyton dan Hall, 1997).

Menurut Toelihere (1997), folikel primer terdiri dari satu 'bakat sel telur' yang pada fase ini disebut oogonium dan selapis sel folikuler kecil. Selapis tebal folikel-folikel ini berkumpul di bawah tunica albuginea. Seperti yang terlihat pada Gambar 6.



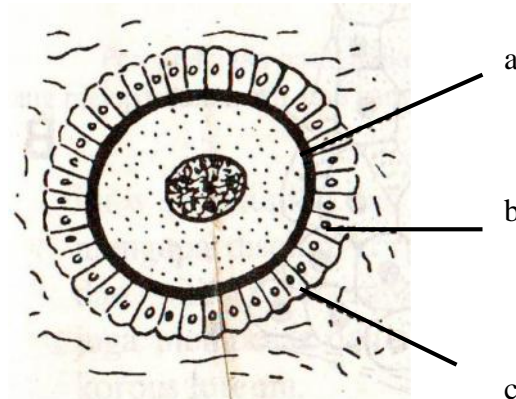
Gambar 6. Folikel Primer Ovarium Mamalia (Singh, 1991 dalam Agustina, 2008). a) oosit; b) inti; c) sel folikel; d) stroma

Folikel primer ditandai dengan oosit membesar, sel folikel menjadi kubus atau batang, lalu bermitosis berulang-ulang membentuk sel-sel granulosa, yang terdiri dari beberapa lapis. Pada folikel primer terdapat pigmen lipokrom dalam ooplasma, banyak terdapat butir lemak dan ribosom bebas. Sel granulosa akan membentuk filopodia, tonjolan-tonjolan halus yang panjang ke arah oosit. Sebelah luar dari oosit dan sel granulosa akan membentuk zona pelusida, selaput oosit yang terdiri dari bahan amorf dan tidak mengandung sel sama sekali. Oosit primer menempuh meiosis 1 sampai tahap leptoten profase (Yatim, 1994).

2. Folikel Sekunder

Pertumbuhan folikel primer menjadi folikel sekunder merupakan pertumbuhan tahap kedua dan terjadi pada waktu hewan betina telah lahir serta menjalani proses pendewasaan tubuh. Namun hanya sebagian folikel primer yang akan tumbuh menjadi folikel

sekunder (Anantasika, 2007). Penampang histologi folikel sekunder dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 7. Folikel Sekunder Ovarium Mamalia (Singh,1991). a) zona pelucida ; b) sel folikel menjadi silindris; c) membran basal.

Guyton dan Hall (1997), menyatakan bahwa proliferasi yang berlangsung cepat dari sel granulosa merupakan tahap awal terbentuknya folikel sekunder. Setelah proliferasi berlangsung selama beberapa hari, sel-sel granulosa akan mengekskresi cairan folikuler yang mengandung estrogen.

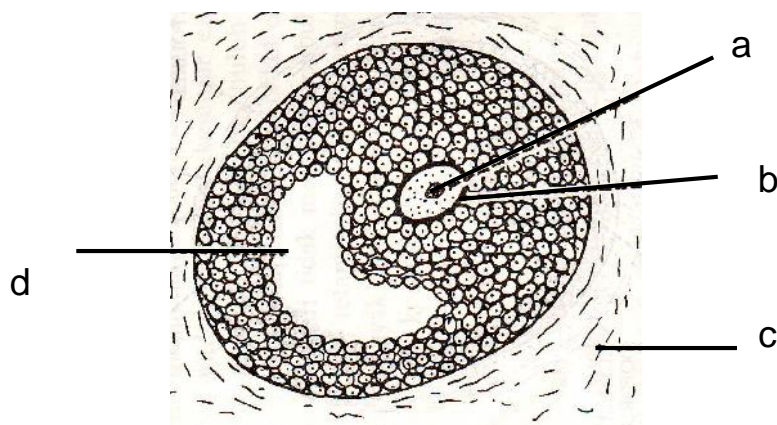
Folikel sekunder ditandai dengan oosit mencapai besar maksimal. Meiosis 1 sampai pada tahap diploten profase. Sel granulosa terdiri dari 6-12 lapis sel (Yatim, 1994).

Perubahan utama yang terjadi selama perkembangan folikel sekunder adalah peningkatan jumlah sel granulosa dan pembentukan sel teka. Oosit terus tumbuh dan memengaruhi perkembangan folikuler (Eppig, 2001). Pada tahap ini juga terjadi transisi sel granulosa dari epitel selapis kuboid menjadi epitel

berlapis kolumnar. Perkembangan folikel diikuti oleh sel-sel teka folikuli yang tersusun menjadi satu lapisan dalam sel sekretorik membentuk teka interna dan satu lapisan luar jaringan ikat yang mengandung sel-sel mirip fibroblas membentuk teka eksterna (Patricia 2014). Sel teka memproduksi androgen yang digunakan sebagai substrat untuk menghasilkan estrogen. Sel-sel granulosa mengaktifkan dan meningkatkan jumlah reseptor FSH, estrogen, dan androgen (Lewis 2007).

3. Folikel Tersier

Folikel tersier merupakan folikel sekunder yang telah tumbuh lebih dewasa. Sel-sel granulosanya lebih banyak dibandingkan pada folikel sekunder sehingga tampak lebih besar dan letaknya lebih jauh dari korteks ovarium (kulit ovarium) (Anantasika, 2007).



Gambar 8. Folikel Tersier Ovarium Mamalia (Singh, 1991). a) oosit; b) zona pelucida; c) stroma; d) rongga atrum.

Proses yang terjadi pada folikel tersier yaitu perkembangan antrum yang tersebar menjadi satu kesatuan dalam folikel. Antrum mengandung cairan yang disebut cairan folikuler. Cairan folikuler merupakan hasil sekresi dari oosit dan sel granulosa yang mengandung steroid, elektrolit, serta proteoglikan. *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) akan merangsang sel-sel granulosa berdiferensiasi membentuk membran periantral, kumulus *oophorus*, dan lapisan korona radiata. Ciri-ciri dari folikel tersier menurut Yatim (1994) antara lain adalah terbentuknya rongga dalam folikel yang disebut antrum yang berisi cairan liquor folliculi.

Menurut Guyton dan Hall (1997), pengumpulan cairan folikuler menyebabkan munculnya antrum di dalam masa sel granulosa. Jika antrum telah terbentuk, sel granulosa dan teka berfloriferasi lebih cepat sehingga laju sel sekresi akan meningkat.

Tahap folikel antral/tersier ini ditandai dengan pertumbuhan folikel yang sangat cepat karena pengaruh gonadotropin. FSH (*Follicle stimulating hormone*) akan merangsang sel-sel teka interna terus berproliferasi dan mensekresi androstenedion, sehingga estrogen yang dihasilkan semakin banyak. Peningkatan estrogen menyebabkan mekanisme umpan balik negatif ke hipofisa untuk menghambat sekresi FSH. Puncak FSH merangsang munculnya

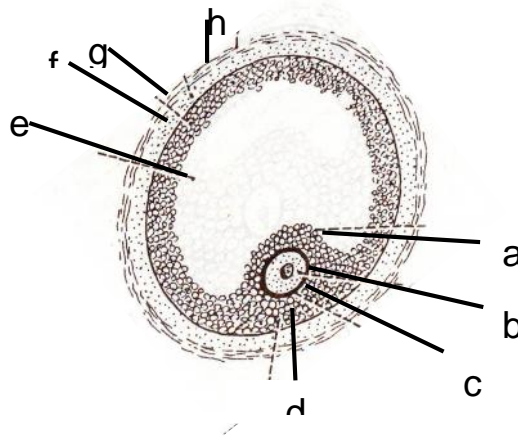
reseptor LH yang cukup di sel-sel granulosa untuk terjadinya luteinisasi (Leung, 2004).

4. Folikel de Graff

Folikel de Graff merupakan folikel matang. Sebenarnya folikel de Graff sama dengan folikel tersier, hanya saja folikel de Graff ukurannya lebih besar dari folikel tersier. Folikel tersier yang matang disebut folikel de Graff. Folikel de Graff adalah bentuk folikel yang terakhir dan terbesar pada ovarium. Folikel ini hanya terdapat pada hewan-hewan betina dewasa yang birahi atau menjelang birahi. Pada tahap ini terjadi seleksi folikel dominan yang akan berovulasi (Senger 2005).

Dinding folikel de Graff terdiri atas lapisan sel-sel granulosa yang merupakan dinding dalam folikel, theca folliculi yang terdiri atas theca eksterna dan theca interna, lapisan membran dasar, dan selapis tenunan pengikat. folikel de Graff yang tidak berhasil pecah pada waktu ovulasi disebut dengan folikel atresi.

(Anantasika, 2007). Ciri folikel de Graff dapat dilihat pada Gambar 9.



Gambar 9. Folikel de Graff Ovarium Mamalia (Singh, 1991).
 a.)kumulus ooforus; b) oosit; c) zona pelucida; d) duskus proligerus; e) rongga folikel; f) membran granulosa; g) teka interna; h) teka eksterna

Penurunan kadar FSH menyebabkan folikel-folikel antral yang lebih kecil mengalami atresia, sedangkan folikel dominan terus mengalami pertumbuhan. Penurunan FSH juga menyebabkan lonjakan LH (Leung dan Adashi 2004). Lonjakan LH meningkatkan sintesis progesteron dalam sel-sel granulosa. Progesteron merangsang enzim-enzim *collagenase* untuk menghancurkan kolagen di dinding folikel sehingga mudah hancur dan akan menyebabkan otot polos ovarium berkontraksi untuk membantu pelepasan ovum/ovulasi (Senger 2005).

Setelah terjadi ovulasi, sel-sel granulosa, jaringan ikat, dan pembuluh darah kecil di ovarium mengalami proliferasi. Sel-sel granulosa membesar dan mengandung lutein dengan banyak kapiler serta jaringan ikat sehingga disebut *corpus luteum*. *Corpus luteum* akan dipertahankan mulai dari fertilisasi sampai

terbentuknya plasenta. Sel-sel *corpus luteum* mengalami atrofi jika tidak terjadi fertilisasi, sehingga terbentuk *corpus albicans* (Karisma, 2008).

E. Hormon-Hormon Reproduksi

Aktivitas sistem reproduksi sebagian besar hewan dikontrol oleh hormon. Pengontrolan hormonal terhadap reproduksi merupakan suatu sistem pengawasan dan pengaturan kompleks dan sangat berimbang. Berbagai hormon saling menstimulir atau menghambat sehingga mencapai suatu keselarasan fungsi dan pengaruh terhadap organ-organ reproduksi.

Hormon-hormon reproduksi memegang peranan penting dalam inisiasi dan regulasi siklus birahi, ovulasi, fertilisasi, mempersiapkan uterus untuk menerima ovum yang telah dibuahi, melindungi, mengamankan, dan mempertahankan kebuntingan (Toelihere, 1985).

Pada manusia, hormon yang dilepaskan oleh hipotalamus, merangsang lobus anterior kelenjar hipofisa untuk melepaskan FSH dan LH. Pada betina, FSH dan LH merangsang ovarium untuk menghasilkan sebuah sel telur yang siap untuk pembuahan dan melepaskan hormon kelamin betina ialah estrogen dan progesteron .

1. FSH dan LH

Rangsangan dari hormon gonadotropin (GnRH) yang disekresikan oleh hipotalamus akan merangsang sekresi FSH-RH (*Follicle Stimulating Hormone-Releasing Hormone*) dan LH-RH (*Luteinizing*

Hormone-Releasing Factor). FSH-RH (*Follicle Stimulating Hormone-Releasing Hormone*) bertugas untuk merangsang FSH untuk disekresikan. FSH berfungsi merangsang pembentukan folikel sampai folikel tersebut masak tetapi tidak menyebabkan sel telur ovulasi. Folikel tersebut mensintesis dan mensekresi pembentukan estrogen, saat fase folikel ini bertepatan dengan fase proliferasi pada uterus, peningkatan kadar estrogen merangsang endometrium untuk menebal dan memiliki banyak pembuluh darah, sedangkan LH-RF (*Luteinizing Hormone-Releasing Factor*) berfungsi untuk merangsang sekresi dari LH. LH berfungsi untuk melakukan rangsangan pada sel granulosa dan techa folikel ovarium untuk memproduksi hormon estrogen, produksi LH yang semakin banyak diikuti oleh produksi estrogen yang semakin banyak pula. Pertumbuhan dari folikel ovarium dirangsang oleh FSH yang disekresikan oleh hipofisa (Yatim, 1992).

2. Estrogen

Estrogen adalah salah satu dari hormon reproduksi betina yang disekresikan oleh sel-sel granulosa folikel ovarium. Bentuk dari hormon estrogen yang terdapat pada tubuh hewan betina berupa estradiol 17- β , estron dan estriol, tetapi hormon estrogen yang lazim dijumpai dalam jumlah yang cukup tinggi dan sesuai dalam tubuh adalah estradiol 17- β (Dellman and Brown, 1992). Hormon estrogen berasal dari sel-sel *techa interna* yang dapat memberikan efek berupa umpan balik positif maupun negatif. Apabila kadar dari hormon estrogen rendah maka terjadi sintesis FSH merangsang dan menghambat sintesis dari LH, inilah yang disebut

dengan umpan balik positif, sedangkan umpan balik negatif terjadi apabila kadar hormon estrogen tinggi maka akan menghambat dan menghentikan sintesis FSH dan merangsang sintesis dari LH (Campbell, 2010).

Estrogen berfungsi untuk manifestasi fisiologik dari uterus, mempengaruhi pertumbuhan lapisan endometrium pada uterus, perunahan secara histologis pada epitelium vagina selama siklus estrus, mengontrol sekresi hormon *pituitary* (FSH dan LH) dan berpengaruh pada pertumbuhan kelenjar mammae pada mamalia (Suhandoyo, 2009).

3. Progesteron

Hormon ini diproduksi oleh korpus luteum dan plasenta yang berperan dalam reproduksi dengan mempersiapkan endometrium untuk implantasi telur dan membantu perkembangan serta berfungsinya kelenjar *mamary*. Kadar progesteron terus dipertahankan selama trimester awal kehamilan sampai plasenta dapat membentuk hormon *human chorionic gonadotropin* (HCG) dengan menghambat produksi FSH dan LH, progesteron mencegah terjadinya estrus, ovulasi, dan siklus birahi progesteron mungkin bekerjasama dengan estrogen untuk menstimuli ovulasi dan merangsang pelepasan LH (Jhonqueira, 1998). Menurut Toelihere (1997), apabila disuntikkan dalam jumlah kecil selama permulaan esrtrus pada sapi, progesteron mempercepat ovulasi.

4. Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)

GnRH merupakan hormon yang diproduksi oleh hipotalamus di otak.

GnRH akan merangsang pelepasan *Folikel Stimulating Hormone* (FSH) di hipofisis. Bila kadar estrogen tinggi, maka estrogen akan memberikan umpan balik ke hipotalamus sehingga kadar GnRH akan menjadi rendah, begitupun sebaliknya (Campbell, 2010).

III. METODE PENELITIAN

A. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September sampai bulan Oktober 2017 di Laboratorium Zoologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung. Pembuatan ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) dilakukan di Laboratorium Kimia Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung. Pembuatan preparat histologi dilakukan di Laboratorium Patologi Balai Penyidikan dan Pengujian Veteriner (BPPV) Regional III Bandar Lampung.

B. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kertas label sebagai penanda sampel preparat histologi, seperangkat alat bedah untuk membedah organ reproduksi mencit, mikroskop digunakan untuk mengamati preparat, pipet tetes, erlenmeyer, mikrotom, soxhlet, rotary evaporator, obyek glass, cover glass, spluit yang telah ditumpulkan 1 ml, botol minum mencit, kamera untuk dokumentasi dan kandang mencit terbuat dari kawat berjumlah 20 kandang yang terbagi dalam 4 kelompok yaitu kelompok kontrol (K) dan kelompok perlakuan (P).

2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 20 ekor mencit betina fertil berumur 3-4 bulan dengan berat 30-40 gram, pellet ayam sebagai pakan mencit, kloroform sebagai obat bius, ekstrak biji pepaya, aquabides, buffer formalin 10%, alkohol 70-100%, paraffin, xylol, canada balsam, dan zat warna HE (Hematoksilin-Eosin).

C. Prosedur Penelitian

1. Kandang Hewan uji

Pada penelitian ini digunakan kandang dari kawat dengan ukuran 30 x 30 cm.

2. Hewan Uji

Dalam penelitian ini digunakan mencit (*Mus musculus* L.) betina fertil berumur 3 bulan dengan berat badan 30-40 gram yang diperoleh dari Laboratorium Balai Penyidikan dan Pengujian Veteriner (BPPV) Regional III Bandar Lampung. Sebelum penelitian dimulai mencit diaklimatisasi selama satu minggu dalam kondisi laboratorium yang bertujuan untuk penyesuaian pada mencit dalam lingkungan dan perlakuan yang baru dan membatasi pengaruh lingkungan dalam percobaan. Setiap hari pukul 08.00 WIB mencit diberi makanan pelet dan air minum.

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

Biji pepaya dibersihkan kemudian dikeringanginkan sampai kadar airnya berkurang dan dilanjutkan dengan pengeringan biji pepaya menggunakan

oven pada suhu 40⁰C selama 30 menit. Setelah itu biji pepaya yang telah kering dihaluskan menggunakan blender dan diayak untuk mendapatkan serbuk halusya. Setelah bubuk halus didapatkan, kemudian bubuk tersebut dimeserasi menggunakan etanol dan di saring lagi menggunakan pompa vacuum sehingga didapatkan filtrat. Kemudian filtrat dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* hingga terbentuk ekstrak.

4. Pemberian Perlakuan

Pemberian ekstrak biji pepaya dilakukan dengan cara dicekok (secara oral) menggunakan spuit yang ujungnya ditumpulkan dan diberi pipa karet kecil. Untuk setiap perlakuan digunakan 4 ekor mencit dengan 5 kali pengulangan. Perlakuan pencekokan ini dilakukan satu kali sehari selama 14 hari dengan pemberian dosis yang berbeda-beda untuk setiap kelompok perlakuan. Menurut Chirstijanti (2009), dosis ekstrak biji pepaya yang diberikan adalah sebagai berikut :

- A. Kolompok Perlakuan I : 0 mg/200 gr BB
- B. Kolompok Perlakuan II : 10 mg/200 gr BB
- C. Kolompok Perlakuan III : 20 mg/200 gr BB
- D. Kolompok Perlakuan IV : 40 mg/200 gr BB

Dosis tersebut diberikan pada hewan uji Tikus Putih yang beratnya 5 x dari berat mencit (*Mus musculus L.*) sehingga dosis ekstrak biji pepaya yang digunakan adalah :

- A. Kelompok K (kontrol) dengan diberi 0,4 ml aquabides.
- B. Kelompok P1 diberi dosis 2 mg/40 g BB dalam 0,4 aquabides .
- C. Kelompok P2 diberi dosis 4 mg/40 g BB dalam 0,4 aquabides.

D. Kelompok P3 diberi dosis 6 mg/40 g BB dalam 0,4 aquabides.

5. Perhitungan Penetapan Dosis

$$1 \text{ ml} = 0,86 \text{ g}$$

0,4 ml = ekstrak yang diperlukan dalam satu kali pengekokan

Contoh

Perlakuan C : Dosis 45mg/40gBB dalam 0,4 ml aquabides

$$45 \text{ mg} = \dots \text{ ml}$$

$$45 \text{ mg} / 0,86 \text{ g} = 0,045 \text{ g} / 0,86 \text{ g} \times 1 \text{ ml}$$

$$= 0,052 \text{ ml} \times 14 \times 50$$

$$= 36,4 \text{ ml}$$

Keterangan : 14 = lama waktu pemberian ekstrak

50 = jumlah atau banyaknya mencit (Agustina, 2008).

Sehingga dalam penelitian ini, banyaknya ekstrak biji pepaya yang akan disediakan untuk 25 ekor mencit selama 14 hari pemberian ekstrak adalah:

1. Kelompok K (Kontrol) disiapkan Aquabides sebanyak 28 ml
2. Kelompok P1 (2 mg/40gBB) disiapkan ekstrak sebanyak 0,17 ml
3. Kelompok P2 (4 mg/40gBB) disiapkan ekstrak sebanyak 0,32 ml
4. Kelompok P3 (6 mg/40gBB) disiapkan ekstrak sebanyak 0,49 ml

6. Pembedahan Mencit (*Mus musculus L.*)

Setelah mencit diberi perlakuan selama 14 hari, kemudian dilakukan pembedahan. Mencit yang dibedah terlebih dahulu diberi kloroform dan

diletakkan pada bak parafin. Spesimen dibuka perutnya untuk diambil ovariumnya. Ovarium yang telah dipotong difiksasi dengan buffer formalin 10% di dalam botol, kemudian dibawa ke Laboratorium Patologi Balai Penyidikan dan Pengujian Veteriner (BPPV) Regional III Bandar Lampung untuk dibuat preparat histologi sehingga folikel dapat diamati.

D. Pengamatan dan pengukuran diameter folikel

1. Histologi Ovarium

Perkembangan folikel ovarium dievaluasi melalui gambaran histologi dengan cara mengukur diameter folikel menggunakan teknik pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE). Pemeriksaan histologi dilakukan di Laboratorium Patologi, Balai Penyidikan dan Pengujian Veteriner (BPPV) Regional III Bandar Lampung.

2. Teknik Pembuatan Slide

a. Trimming

Trimming merupakan poses pemotongan tipis jaringan setebal kurang lebih 4 mm dengan orientasi sesuai organ yang akan dipotong yaitu pada bagian ovarium. Proses ini dilakukan setelah sebelumnya spesimen yang berupa potongan organ difiksasi terlebih dahulu dengan menggunakan larutan pengawet yang berupa buffer formalin atau 10% formalin. Setelah itu potongan jaringan ovarium tersebut dimasukkan ke dalam *embedding cassette*.

b. Dehidrasi

Proses dehidrasi dilakukan dengan menggunakan *tissue processor* yang bertujuan untuk menghilangkan kandungan air dalam jaringan. Proses ini dilakukan secara bertahap dengan menggunakan larutan alkohol (konsentrasi 70-100%). Setelah proses dehidrasi selesai dilanjutkan dengan proses *clearin'* menggunakan larutan xylol dan impregnasi menggunakan larutan paraffin.

c. Embedding

Setelah melalui proses dehidrasi, maka jaringan yang berada dalam *embedding cassette* dipindahkan ke dalam *base mold*, kemudian diisi dengan parafin cair, yang selanjutnya dilekatkan pada balok kayu ukuran 3x3 cm.

d. Cutting

Proses cutting dilakukan dalam ruangan dingin. Sebelumnya blok terlebih dahulu didinginkan. Pemotongan diawali dengan pemotongan kasar yang selanjutnya dilakukan pemotongan halus dengan ketebalan 4-5 mikron. Setelah dipotong, selanjutnya dipilih lembaran potongan yang paling baik, lalu diapungkan di air. Kemudian lembaran jaringan dipindahkan ke dalam water bath selama beberapa detik sampai mengembang sempurna. Selanjutnya jaringan ditempatkan pada slide bersih dengan cara menyendok lembaran jaringan tersebut di dalam *water bath*. Setelah itu, slide ditempatkan pada inkubator (suhu 37⁰C) selama 24 jam sampai jaringan melekat sempurna.

e. Staining

Setelah jaringan melekat sempurna, selanjutnya dilakukan pewarnaan slide dengan menggunakan teknik pewarnaan Hematosilin Eosin (HE).

f. Mounting

Penetasan bahan mounting dilakukan dengan menggunakan canada balsam dan ditutup dengan *coverglass*, dan dicegah jangan sampai terbentuk gelembung udara.

g. Pembacaan slide

Pembacaan slide dilakukan dengan memeriksa slide di bawah mikroskop cahaya dan mengukur diameter folikel serta ketebalan lapisan sel granulosa.

3. Pengukuran diameter folikel

Pengukuran diameter folikel dilakukan dengan menggunakan mikrometer. Mikrometer dipasang pada lensa okuler kemudian dikalibrasi terlebih dahulu. Diameter folikel primer diukur dari bagian terluar folikel yaitu batas antara folikel dengan stroma ovarium. Diameter folikel sekunder diukur hingga membran basal yang merupakan bagian terluar dari folikel tersebut, sedangkan untuk diameter folikel tersier diukur hingga bagian terluar dari folikel yaitu teka eksterna.

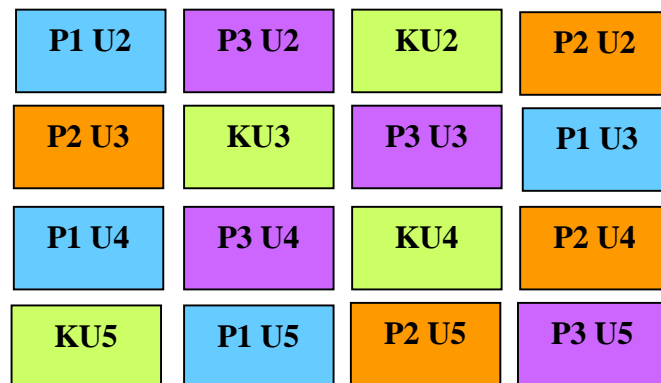
4. Parameter yang Diamati

Parameter yang diamati dalam penelitian adalah perkembangan struktur histologi meliputi diameter folikel primer, sekunder, tersier, dan de Graff

pada ovarium mencit (*Mus musculus* L.) dan ketebalan lapisan sel granulosa setelah pemberian ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.).

E . Rancangan Penelitian dan Analisis Data

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri dari 4 kelompok perlakuan. Kemudian data dianalisis dengan menggunakan Analisis Ragam *One Way Anova*. Apabila diperoleh perbedaan yang nyata dilanjutkan dengan uji BNT dengan derajat kepercayaan 5 % .



Gambar 10. Skema Rancangan Acak

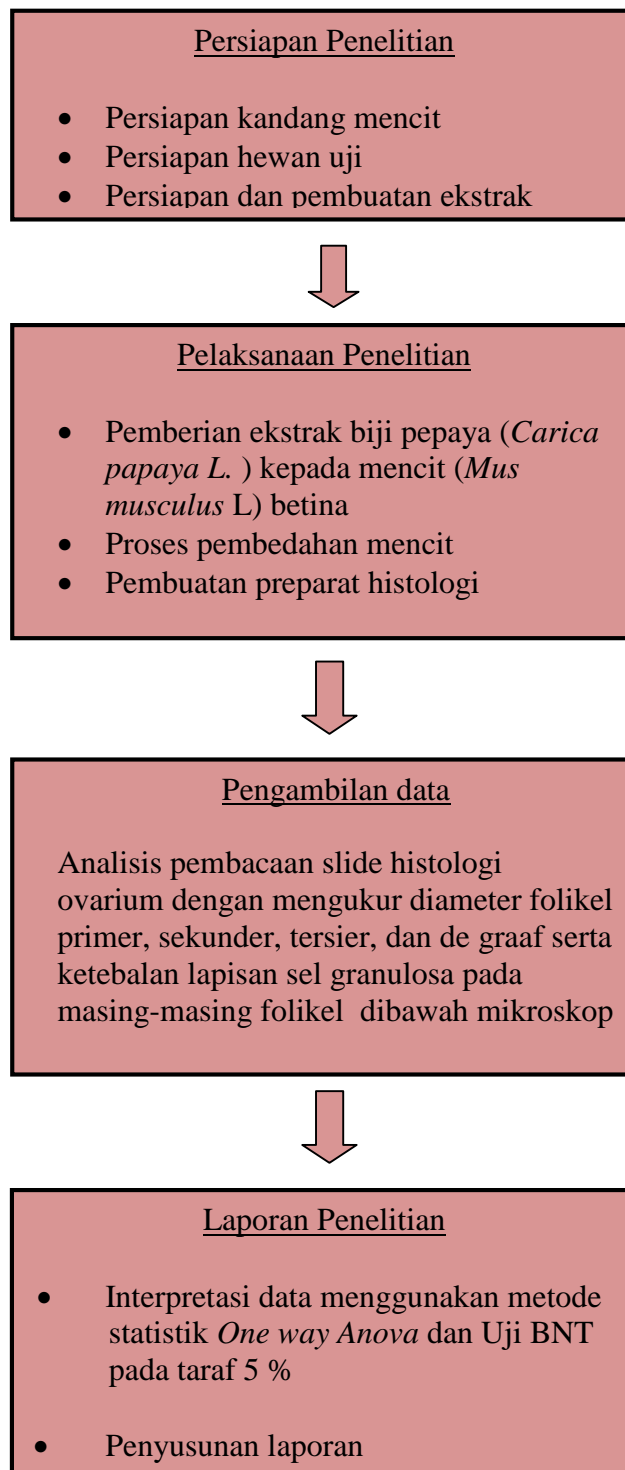
Keterangan:

P = Perlakuan yang digunakan (P1, P2, P3)

K = Kontrol (K)

U = Ulangan (U1, U2, U3, U4, U5)

F. Diagram Alir Penulisan



Gambar 11. Skema Alur Penelitian

V. KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemberian ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) memberikan pengaruh yang nyata dalam menghambat perkembangan folikel sekunder, folikel tersier, dan folikel de Graff.
2. Ketebalan lapisan sel-sel granulosa pada folikel mencit (*Mus musculus* L.) mengalami penurunan setelah pemberian ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) tetapi antar kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan nyata.

B. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai keefektifan ekstrak biji pepaya sebagai bahan antifertilitas, baik jumlah dosis pemakaian maupun efek samping yang dapat ditimbulkan. Serta perlu penelitian lebih lanjut untuk mengukur kadar estrogen sebelum dan setelah pemberian ekstrak biji pepaya.

DAFTAR PUSTAKA

- Achadiat, C.M. 2003. *Fitoestrogen Untuk Wanita Menopause*. Diakses dari <http://situs.keseapro.info/aging/jul/2003/ag01.hml>. pada 1 November 2017
- Aerts, J.M.J., P.E.J. Bols. 2010. Ovarian follicular dynamics: a review with emphasis on the bovine species. Part I: Folliculogenesis and pre-antral follicle development. *Reprod Dom Anim*.
- Agustina, I. 2008. aktivitas folikulogenesis mencit (*mus musculus* L.) setelah pemberian ekstrak rimpang rumput teki (*cyperus rotundus* L.) [Srikpsi]. Jurusan Biologi FMIPA.Unila. Lampung.
- Anantasika, A. 2007. *Fisiologi Folikulogenesis dan Ovulasi*. Disampaikan pada Symposium Pertemuan Ilmiah Tahunan (PIT) III- HIFERI 24-27 Januari 2007. Yogyakarta
- Anonim a.2006. Papaya – pawpaw. <http://wwwchem.uwimona.edu.jm:1104/lectures/papaya.html>. [27 Feb 2008]. 2006. Papaya – pawpaw. <http://wwwchem.uwimona.edu.jm:1104/lectures/papaya.html>. [18 Agustus 2017].
- Anonim b. 2003. Deskripsi Umum Tanaman Pepaya. Biopic.com diakses pada tanggal 8 juli 2017.
- Anonim c.2008. *Alat Reproduksi Wanita*. Copyright@asiamaya.com. Diakses 21 Juni 2017.
- Ayu.2015. *Budidaya Tanaman Perkebunan: Pepaya*. Bina Karya. Semarang.
- Badan Pusat Statistik Indonesia.2010.// www.bps.go.id/ diakses pada tanggal 18 mei 2017

- Biben, H.A. 2012. Fitoestrogen: Khasiat Terhadap Sistem Reproduksi, Non Reproduksi Dan Keamanan Penggunaannya. *Disampaikan pada Seminar Ilmiah Nasional Estrogen sebagai Sumber Hormon Alami*. Bandung: Universitas Padjajaran.
- Burrow, M.E., S.M. Bone, B.M. Coelin, L.I. Meinik, B.N. Duana, S.W. Canter, T.E. Wiese, T.E. Cleveland and J.A. Mc. Lachlan. 2001. Phytochemical Gliceolins Isolated from Soy Medicine Antihormonal Effect Through Esterogen Receptor Alpha and Beta. *J. Clin. Endocrinol. Metab. Apr.* 86 (4) : 1750-1758.
- Braw, Tal, R. 2002. The initiation of follicle growth: the oocyte or the somatic cells? *Mol Cell Endocrinol.*
- Busman, H dan I.Agustina. 2008. *Struktur Histologi Folikel Primer, Sekunder, dan Tersier Ovarium Mencit (Mus musculus L.) setelah Pemberian Ekstrak Rimpang Rumput Teki (Cyperus Rootundus L.)*. Disampaikan pada Seminar Nasional Sains dan Teknologi-II 17-18 November 2010. Universitas Lampung. <http://digilib.unila.ac.id>
- Campbell, N.A., J.B. Reece., L.A. Urry., M.L. Cain., S.A. Wasserman., P. V. Minorsky., dan R. B. Jackson. 2010. *Biologi Campbell Edisi 8 Jilid III*. Erlangga. Jakarta.
- Christijanti, W. 2009. Penurunan Jumlah dan Motilitas Spermatozoa Setelah Pemberian Ekstrak Biji Pepaya (Kajian Potensi Biji Pepaya sebagai Bahan Kontrasepsi Alternatif) *The Declining of Spermatozoa Number and Motility of Mice Were Treats with Papaya Seeds Extract (The Study of Papaya Seeds Extract as Alternative Contraception)*. Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang.Semarang.
- Dellmann, H.D. dan E.M. Brown. 1992. *Histologi Veteriner II. Third Edition*.Alih bahasa : R. Hartono. Universitas Indonesia. Jakarta.
- Duke, J.A.,1983. Handbook of Energy Crops.www.hord.purdue.edu/newcrop
- Eddy, S. (2006). Fitoestrogen/HRT: Pro Dan Kontra. *Jurnal Ilmiah*. Universitas Sam Ratulagi. Manado.
- Garor, R., R. Abir., A. Erman., C. Felz., Nitke., and B. Fish. 2009. Effect of Basic Fibroblast Grotwh Factor on In Vitro Development of Human Ovarian Primordial Follicles. *Fertility and Sterility* 91(5): 1967-1975.

- Guyton, A.C.dan J.E.Hall. 1997. *Buku Ajar Histologi Kedokteran*. Edisi ke-9. Diterjemahkan oleh dr. Irawati Setiawan, dkk. Buku Kedokteran (EGC). Jakarta.
- Hardianzah, R. 2009. Identifikasi Senyawa Flavonoid Pada Sayuran *Indigenous* Jawa Barat. [Skripsi]. Fakultas Teknologi Pertanian IPB. Bogor.
- ITIS. 2011. Klasifikasi of *Carica papaya* L. www.ITIS.com. 20/05/2017 Pukul 20.31
- JJ, Eppig. 2001. Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals. *Reproduction*.
- Junqueira L.C., Carneiro J., and Kelley R.O. 1998. *Histologi Dasar*. Edisi ke-8. Diterjemahkan oleh Dr. Jan Tambayong . Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Kalie, M. B. 2009. *Bertanam Pepaya*. Edisi Revisi. Jakarta: Penerbit Swadaya
- Kharisma, N.N. 2008. Perubahan Korpus Luteum Mencit (*Mus musculus* L.) Setelah Pemberian Ekstrak Rimapang Rumput Teki (*Cyperus rotundus* L.) [Skripsi]. Biologi FMIPA Unila. Bandarlampung.
- Kristiana, E. 2011. Pengaruh Ekstrak Biji Pepaya Bangkok (*Carica Papaya* [L.] Var. Bangkok) Terhadap Penurunan Fertilitas Mencit (*Mus Musculus* L.) Strain Balb-C Betina.[Skripsi]. Program Studi Pendidikan Biologi Jurusan Pendidikan Mipa Fakultas Keguruan Dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember. Jawa Tengah.
- Limbong, T. 2007. Pengaruh Ekstrak Ethanol Kulit Batang Pakettu (*Ficus superba* Miq) Terhadap Folikulogenesis Ovarium Mencit (*Mus musculus*). Dalam Abstrak Jurnal Penelitian. Universitas Airlangga. Surabaya.
- Lidiati. 2007. *Pengaruh Peemberian Ekstrak Jahe Merah (Zingiber officinale* Linn. Var. *rubrum*) Terhadap Libido Mencit Jantan (*Mus musculus*).[Skripsi]. FMIPA Unila. Bandar Lampung.
- Leung, P.C.K., E.Y. Adashi. 2004. *The Ovary: Dynamics of Primate Follicular Growth: A Physiological Perspective*. second edition. San Diego (US): Elsevier Academic Pr.

- Lewis, V. 2007. *Reproductive Endocrinology and Infertility*. Austin (US): Landes Bioscience.
- Lohiya, N.K, B. Manivannan., P.K. Mishra., N. Pathak., S. Sriram., S.S Bhande., S. Panerdoss. 2002. *Chloroform Extrac of Carica Papaya Seeds Induces Long-Term Reversible Azoospermia In Langur Monkey*. Asian J of Androl, 4 (1).
- Novalinda, N. 2017. Pengaruh Ekstrak Biji Pepaya (*Carica Papaya*, L.) Terhadap Ketebalan Lapisan Endometrium Dan Kadar Hemoglobin Tikus Putih (*Rattus norvegicus*, L.) [Skripsi]. Fakultas MIPA Universitas Negeri Yogyakarta. Yogyakarta.
- Partodihardjo, S. 1980. *Ilmu Reproduksi Hewan*. Mutiara. Jakarta
- Patricia SK. 2014. Pemberian alpha lipoic acid per oral menghambat gangguan folikulogenesis pada mencit (*Mus musculus*) BALB/c betina yang dipapar asap rokok [tesis]. Denpasar (ID): Universitas Udayana.
- Permadi, W. 2012. Folikulogenesis. Bagian Obstetri Dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/ Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung. Bandung.
- Priyambodo. 2003. *Pengendalian Hewan Tikus Terpadu*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Puspita, D. 2014. Pengaruh Ekstrak Metanol, Fraksi N-Heksana, Dan Fraksi Metanol Biji Pepaya (*Carica Papaya* L.) Terhadap Kadar Hormon Testosteron Dan Bobot Organ Reproduksi Tikus Jantan. Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember. Jember.
- Puspitasari, Y. dan M.S. Byba. 2014. Pemberian Ekstrak Ethanol Biji Pepaya (*Carica papaya*) Sebagai Bahan Antifertilitas Alternatif pada Tikus Betina (*Rattus novergicus*) Terhadap Jumlah dan Kualitas Sel Telur. Fakultas keperawatan STIKes Surya Mitra Husada. Kediri.
- Redha, A. 2010. Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif dan Peranannya Dalam Sistem Biologis. Jurnal Belian , 9, 196-202.
- Rini, M. 2013. Sistem Reproduksi Mencit Jantan Dan Betina Serta Siklus Estrus (Apusan Vagina). Jurusan Biologi Fakultas Sains Dan Teknologi Universitas Islam Negeri Sunan Gunung Djati Bandung. Bandung.

- Scudamore, C.L. 2014. *Histology of The Mouse*. UK (UK): Wiley Blackwell.
- Senger, P.L. 2005. *Pathways to Pregnancy and Parturition second revised edition*. Washington (US): Current Conception, Inc.
- Sherwood, L. 2001. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Edisi 2. Alih bahasa Brahm U. Pendi; Editor Beatricia I. Santoso. Jakarta:EGC
- Sitasiwi, A.J. 2008. Hubungan Kadar Hormon Estradiol 17- dan Tebal Endometrium Uterus Mencit (*Mus musculus L.*) selama Satu Siklus Estrus. *Laboratorium Biologi Struktur dan Fungsi Hewan Jurusan Biologi FMIPA UNDIP*. Semarang
- Singh, I. 1991. *Teks dan Histologi Manusia*. Binarupa aksara. Jakarta. Hal 293.
- Smith, J.B dan Mangkoewodjojo, S. 1998. *Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. UI Press. Jakarta.
- Suhandoyo, dan Ciptono. 2009. *Materi E-Learning Reproduksi dan Embriologi Hewan*. Jurusan Pendidikan Biologi FMIPA UNY. Yogyakarta.
- Sukadana, I.M., S.R. Santi, dan N. K. Juliarti. 2008. Aktivitas Antibakteri Senyawa Golongan Triterpenoid Dari Biji Pepaya (*Carica papaya L.*). *Jurusan Kimia FMIPA Universitas Udayana, Bukit Jimbaran*. Bali.
- Toelihere, M.R. 1997. *Fisiologi Reproduksi Pada Ternak*. Angkasa. Bandung.
- Triana, N. 2007. *Waspada! Racun Dalam Obat herbal*. <http://Google>. Obat Tradisional.com. Diakses 20 Oktober 2017.
- Warisno, 2003. *Budidaya Pepaya*, Kanisius, Yogyakarta
- Wikipedia. 2008. *Mus musculus* Linn. <http://images.google.co.id/images?um=1&hl=id&q=mus+musculus++Linn&btnG=Cari+Gambar>. 17 Juli 2017.
- Winarno M.W. dan D. Sundari. 2007. Informasi Tanaman Obat Kontra Tradisional. Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi, Badan Penelitian Pengembangan Kesehatan. *Jurnal Cermin Dunia Kedokteran*. Diakses 23 Agustus 2017.

Winda. 2006. *Siklus Hidup Ovarium*. <http://ksuheimi.blogspot.com/2007/09/siklus-hidup-ovarium.html>. 20/08/2017.

Yatim, W. 1994. *Reproduksi dan Embriologi*. Tarsito. Bandung

Yuwono, S.S., E.S. Sulaksono. R.B. Yekti. 2002. *Keadaan Nilai Normal Baku Mencit Strain CBR Swiss Derived di Pusat Penelitian Penyakit Menular*. Departemen Kesehatan RI. Jakarta.