

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BIJI PEPAYA (*Carica papaya L.*)  
TERHADAP STRUKTUR LAPISAN ENDOMETRIUM PADA  
MENCIT (*Mus musculus L.*)**

**( Skripsi )**

Oleh

**M. Rizky Ramadhan**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDARLAMPUNG  
2018**

## ABSTRAK

### **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BIJI PEPAYA (*Carica papaya L.*) TERHADAP STRUKTUR LAPISAN ENDOMETRIUM PADA MENCIT (*Mus musculus L.*)**

Oleh

**M. Rizky Ramadhan**

Pemerintah telah melakukan upaya dalam mengatasi tingginya angka kelahiran, salah satunya memberlakukan program Keluarga Berencana (KB) dengan metode kontrasepsi. Namun penggunaan obat KB memiliki efek samping yang merugikan bagi penggunanya. Oleh karena itu masyarakat mulai menggunakan obat kontrasepsi alami dengan bahan dasar herbal, salah satunya adalah pepaya. Biji pepaya memiliki kandungan senyawa flavonoid, triterpenoid, dan saponin. Salah satu dari senyawa tersebut bersifat fitoestrogen yang memiliki fungsi menghambat siklus reproduksi. Salah satu bagian yang berperan penting dalam siklus reproduksi adalah uterus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak biji pepaya yang diberikan kepada mencit betina terhadap struktur lapisan endometrium berdasarkan ketebalan dari lapisan endometrium dan jumlah kelenjar endometrium. Pemberian ekstrak dilakukan selama 14 hari dengan 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan yaitu kelompok K (kontrol) diberi 0,4 ml aquabides, Kelompok perlakuan (P1) 2 mg/40 gr BB dalam 0,4 ml aquabides, Kelompok perlakuan (P2) 4 mg/40 gr BB dalam 0,4 ml aquabides, dan kelompok perlakuan (P3) 8 mg/40 gr BB dalam 0,4 ml aquabides. Selanjutnya data yang diperoleh dianalisis menggunakan metode analisis ragam dan dilanjutkan dengan uji BNT pada taraf kepercayaan 5%. Hasil analisis data menunjukkan bahwa pemberian ekstrak biji pepaya tidak memberikan pengaruh nyata terhadap ketebalan endometrium pada uterus mencit, namun memberikan pengaruh nyata terhadap penurunan jumlah kelenjar pada endometrium meskipun antar kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan yang nyata.

Kata Kunci : biji pepaya (*Carica papaya L.*), reproduksi mencit, uterus, endometrium.

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BIJI PEPAYA (*Carica papaya L.*)  
TERHADAP STRUKTUR LAPISAN ENDOMETRIUM PADA  
MENCIT (*Mus musculus L.*)**

Oleh

*M. Rizky Ramadhan*

**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  
2018**

Judul Skripsi : **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BIJI  
PEPAYA (*Carica papaya L.*) TERHADAP  
STRUKTUR LAPISAN ENDOMETRIUM PADA  
MENCIT (*Mus musculus L.*)**

Nama Mahasiswa : **M. Rizky Ramadhan**

No. Pokok Mahasiswa : 1417021066

Jurusan : Biologi

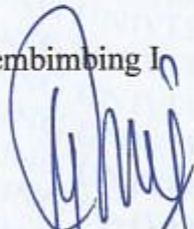
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



**MENYETUJUI**

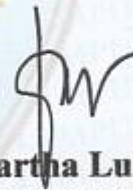
1. Komisi Pembimbing

Pembimbing I



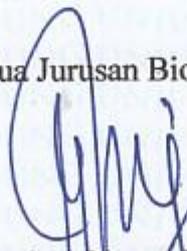
**Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.**  
NIP 19660305 199103 2 001

Pembimbing II



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

2. Ketua Jurusan Biologi FMIPA

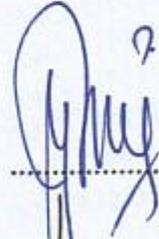


**Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.**  
NIP 19660305 199103 2 001

## MENGESAHKAN

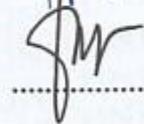
### 1. Tim Penguji

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



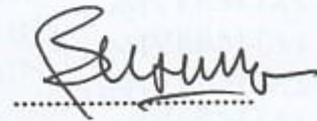
.....

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



.....

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



.....

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 Palembang, pada tanggal 27 Januari 1997, merupakan putra ketiga dari tiga bersaudara pasangan Ayahanda A. Sanusi Sayih,SH. dan Ibunda Heriyenti.

Penulis menyelesaikan pendidikan dasar di Sekolah Dasar Negeri (SDN) 02 Rawa Laut pada tahun 2008, pendidikan menengah pertama di Sekolah Menengah Pertama (SMP) Negeri 25 Bandarlampung pada tahun 2011, dan pendidikan Sekolah Menengah Atas (SMA) Yayasan Pembina Unila Bandarlampung 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 Mandiri (UM).

Pada tahun 2017, penulis melaksanakan Kerja Praktik (KP) dengan judul “Uji Viabilitas Gulma *Ambrosia trifida* Yang Terbawa Oleh Komoditas Kedelai 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 Saintek Tahun 2015-2016.

## *Dengan Ridho Allah SWT*

*Kupersembahkan Tulisanku Untuk Ibu dan Ayah Tercinta  
yang telah mencurahkan kasih sayang serta senantiasa  
mendoakan ku selama ini*

*Terimakasih untuk segala upaya yang telah Ibu dan Ayah  
berikan hingga mampu menghantarkan ku hingga ke jenjang  
ini*

*Teruntuk para sahabat dan Pendidik yang ku sayangi*

## *MOTTO*

*Opinion is really the lowest form of human knowledge.*

*It requires no accountability, no understanding.*

*The Highest form of knowledge is empathy.*

*It requires us to suspend our egos and live in another's  
world.*

*It requires profound purpose larger than the self kind of  
understanding*

*-Bill Bullard-*

## 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 Pemberian Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya L.*) Terhadap Struktur Lapisan Endometrium Pada 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 Pertama sekaligus sebagai Ketua Jurusan 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. Bapak Drs. M. Kanedi, M.Si., 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. Bapak dan Ibu Dosen, serta seluruh staf Fakultas Matematika dan ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung, khususnya seluruh staf di Jurusan Biologi.
7. Ibu Drh.Eva, Bapak Drh. Joko, Ibu Heni, dan Pak Toto dan semua pihak di BPPV Regional III Bandar Lampung .
8. Kedua orangtuaku; Bapak A. Sanusi Sayih, SH. dan Ibu Heriyenti serta kedua kakakku; Novita Pratiwi dan Santy Maharani, yang telah banyak memberikan perhatian, kasih sayang, serta doa , juga dukungan baik moril maupun materiil. Terima kasih atas semuanya.
9. Sahabat Setia ku Mesy Hervista yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan tugas akhir bersama-sama.
10. Rekan Tim Penelitian Mesy Hervista dan Fanisha Restu Dikjayati, terima kasih banyak atas Kerja sama yang baik selama Penelitian.
11. Terkhusus untuk sahabat tercinta Salma Indah Kurniati, terima kasih sebesar-besarnya atas bantuan selama proses penelitian ini berlangsung.

12. Sahabat-sahabatku Fathia, Dibyo, Oksa, Mizan, Basuki. Terima kasih banyak atas keceriaan dan kebersamaan yang selama ini telah kalian berikan.
13. Teman-teman angkatan 2014 yang telah berjuang, belajar, dan terimakasih untuk kebersamaannya selama di jurusan Biologi
14. Adik-adik tingkat ku yang tercinta Fathia Adni Firdausi dan Bima Bagus, terima kasih atas keceriaan dan motivasi yang telah diberikan selama ini
15. Teman-teman KKN Sriwijaya Squad Kak Edward, Bang Choi (Akbar), Regis, Wivan, Mbak Warni, Mbak Nisa, Bang Jul, Dhea, Ajeng, Mbak Milda, Eky dan Bimo. Terimakasih untuk kebersamaan yang telah dilalui selama 40 hari yang berkesan.
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 dan semua pihak yang telah banyak membantu dalam penyelesaian penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Sesungguhnya Allah akan membalas semua bantuan Kalian dan 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

*M. Rizky Ramadhan*

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	i
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>RIWAYAT HIDUP</b> .....	iv
<b>PERSEMBAHAN</b> .....	v
<b>MOTTO</b> .....	vi
<b>SANWACANA</b> .....	vii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	x
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiii
<b>I. PENDAHULUAN</b> .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Tujuan Penelitian .....	3
C. Manfaat Penelitian.....	3
D. Kerangka Pemikiran .....	4
E. Hipotesis .....	5
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
A. Tanaman Pepaya ( <i>Carica Papaya L</i> ) .....	6
1. Klasifikasi dan Morfologi.....	6
2. Kandungan Kimia Tanaman Pepaya .....	8
3. Manfaat Biji Pepaya Sebagai Senyawa Antifertilitas.....	10
B. Mencit ( <i>Mus musculus L.</i> ).....	11

1. Klasifikasi Mencit ( <i>Mus musculus L.</i> ).....	11
2. Ciri dan Morfologi Mencit.....	11
C. Uterus Mencit ( <i>Mus musculus L.</i> ) .....	12
1. Perimetrium.....	14
2. Miometrium.....	14
3. Endometrium.....	14
C. Fungsi Uterus .....	17
D. Siklus Reproduksi Pada Mencit .....	17
1. Fase Estrus .....	17
2. Fase Metestrus .....	18
3. Fase Diestrus .....	19
4. Fase Proestrus .....	20
E. Fitoestrogen.....	20
F. Hormon-hormon reproduksi .....	22
1. FSH ( <i>Follicle Stimulating Hormone</i> ) dan LH ( <i>Luteinizing Hormone</i> ).....	22
2. Estrogen .....	23
3. Progesteron .....	24
4. Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH).....	24
<b>III. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>25</b>
A. Waktu dan Tempat Penelitian .....	25
B. Alat dan Bahan .....	25
1. Alat .....	25
2. Bahan .....	26
C. Prosedur Penelitian .....	26
1. Kandang Hewan Uji.....	26
2. Hewan Uji .....	26
3. Pembuatan Ekstrak Biji Pepaya ( <i>Carica papaya L.</i> ) .....	26
4. Pemberian Perlakuan .....	27
5. Perhitungan Penetapan Dosis .....	28
6. Proses Pembedahan Mencit.....	29
D. Pembuatan Preparat Histologi.....	29
1. Histologi Endometrium.....	29
2. Teknik Pembuatan Slide .....	29
a. Trimming.....	29

b. Dehidrasi .....	30
c. Embedding.....	30
d. Cutting.....	30
e. Staining.....	31
f. Mounting.....	31
g. Pembacaan Slide .....	31
3. Pengamatan Histologik .....	31
4. Parameter yang Diamati.....	32
E. Rancangan dan Analisis Data .....	32
F. Diagram Alir Penelitian .....	33
<b>IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>35</b>
A. Hasil Penelitian .....	35
B. Pembahasan .....	38
<b>V. SIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>46</b>
A. Simpulan .....	46
B. Saran .....	46
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>47</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>53</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
1. Kandungan Senyawa Kimia Tanaman Pepaya.....	9
2. Rata-rata Ketebalan Lapisan Endometrium $\pm$ Standar Deviasi Setelah Pemberian Ekstrak Biji Pepaya.....	35
3. Rata-rata Jumlah Kelenjar Endometrium $\pm$ Standar Deviasi Setelah Pemberian Ekstrak Biji Pepaya.....	36
4. Hasil uji statistik <i>One Way Anova</i> pengaruh pemberian ekstrak biji pepaya terhadap ketebalan lapisan endometrium pada mencit.....	53
5. Hasil Uji Beda Nyata Terkecil (BNT) pengaruh pemberian ekstrak biji pepaya terhadap ketebalan lapisan endometrium mencit pada taraf 5%.....	53
6. Rata-rata ketebalan lapisan endometrium mencit pada masing-masing perlakuan.....	54
7. Hasil uji statistik <i>One Way Anova</i> pengaruh pemberian Ekstrak Biji pepaya terhadap jumlah kelenjar endometrium pada mencit.....	55
8. Hasil Uji Beda Nyata Terkecil (BNT) pengaruh pemberian ekstrak biji pepaya terhadap jumlah kelenjar endometrium mencit pada taraf 5%.....	55
9. Rata-rata jumlah kelenjar endometrium mencit pada masing-masing perlakuan.....	56

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
1. Morfologi tanaman pepaya ( <i>Carica papaya</i> L.).....	8
2. Morfologi mencit ( <i>Mus musculus</i> L.) .....	12
3. Uterus Mencit Betina .....	13
4. Struktur Histologi Uterus Mencit.....	15
5. Struktur Kimia Flavonoid.....	22
6. Struktur Kimia Estrogen.....	24
7. Rancangan Percobaan.....	32
8. Diagram Alir Penelitian.....	33
9. Gambaran histologi uterus mencit setelah perlakuan selama 14 hari .....	36
10. Rata-rata ketebalan lapisan endometrium setelah pemberian ekstrak biji pepaya ( <i>Carica papaya</i> L.).....	37
11. Rata-rata jumlah kelenjar endometrium setelah pemberian ekstrak biji papaya ( <i>Carica papaya</i> L.).....	37
12. Alat yang digunakan dalam penelitian.....	57
13. Tahap-tahap pembuatan ekstrak.....	58
14. Ekstrak murni biji pepaya.....	59

15. Larutan stok setiap dosis.....	59
16. Proses pencekakan ekstrak biji pepaya pada mencit.. ..	60
17. Proses pembiusan mencit.....	60
18. Proses pembedahan.....	61
19. Proses pengambilan dan pemotongan uterus mencit.....	61
20. Proses fiksasi uterus mencit.....	62
21. Proses pemotongan organ uterus.....	62
22. Tahap-tahap perendaman <i>embedding cassette</i> dalam berbagai jenis larutan.....	63
23. Macam-macam larutan yang digunakan dalam proses dehidrasi.....	64
24. Proses pencetakan menggunakan paraffin.....	64
25. Proses pemotongan menggunakan mikroton.....	65
26. Proses pewarnaan menggunakan <i>Hematoxylin Eosin</i> .....	65
27. Preparat yang telah ditutup menggunakan <i>cover glass</i> .....	66

## I. PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Pertambahan populasi penduduk yang terus meningkat menjadi salah satu pokok permasalahan yang dihadapi negara berkembang. Indonesia menjadi salah satu negara berkembang yang mengalami permasalahan kepadatan penduduk. Berdasarkan sensus penduduk tahun 2010 jumlah penduduk Indonesia mencapai 237.641.326 jiwa (Badan Pusat Statistik, 2010).

Peningkatan jumlah penduduk ini dapat memberi dampak negatif kehidupan sosial masyarakat. Oleh karena itu, permasalahan peningkatan jumlah penduduk harus diatasi.

Pemerintah Indonesia telah melakukan upaya untuk mengurangi angka kelahiran, melalui program Keluarga Berencana (KB). Program KB dilakukan dengan metode kontrasepsi. Ada beberapa cara yang dianjurkan oleh pemerintah yaitu KB dengan menggunakan pengacauan kerja hormon melalui konsumsi Pil KB. Ada juga metode yang menggunakan UID/Spiral, nonplat, atau tusuk KB yang dipasang dalam organ reproduksi wanita atau bahkan metode tubektomi yaitu dengan cara pengikatan pada saluran tuba falopi. Dari beberapa hasil penelitian, membuktikan bahwa penggunaan metode obat kontrasepsi dapat menyebabkan kerugian kesehatan.

Nasser *et al.* (2009) menyatakan bahwa penggunaan kontrasepsi suntik memiliki efek samping berupa gangguan pola menstruasi, kegemukan, sakit kepala, dan rasa tidak nyaman di perut. Sudibyo (2013) menyatakan beberapa efek tersebut menjadi alasan pemutusan pemakaian kontrasepsi. Dari pernyataan yang dipaparkan di atas mengenai efek samping penggunaan KB maka masyarakat mencari alternatif obat tradisional yang diyakini lebih aman karena kontrasepsi tradisional menggunakan bahan-bahan alami seperti herbal. Selain itu penggunaan bahan-bahan alami dapat mengurangi resiko efek samping dari penggunaan KB modern sebagai upaya pencegahan kehamilan.

Banyak tanaman di sekitar kita yang memiliki khasiat bagi kesehatan dan dapat digunakan sebagai obat herbal. Joshi *et al.* (2011) menyatakan bahwa dalam beberapa tumbuhan mengandung senyawa bersifat estrogenik yang dapat dijadikan kontrasepsi herbal, sehingga aman digunakan karena berasal dari bahan alami. Salah satu tanaman yang sering dijadikan tanaman obat adalah pepaya. Tanaman pepaya merupakan tanaman yang dapat dimanfaatkan bagian-bagiannya mulai dari daun sampai akar. Meskipun bagian pepaya banyak dimanfaatkan dalam berbagai bidang, tetapi manfaat dari biji pepaya masih belum banyak diketahui oleh masyarakat.

Sukadana (2007) menyatakan, bahwa hasil uji fitokimia, selain mengandung asam-asam lemak, pada ekstrak methanol biji pepaya diketahui mengandung senyawa kimia lain seperti golongan fenol, alkaloid, seperti flavonoid, triterpenoid, dan saponin.

Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, tanaman yang digunakan sebagai bahan antifertilitas diketahui memiliki kandungan senyawa-senyawa alkaloid seperti flavonoid, triterpenoid, saponin, minyak esensial dan fitosterol.

Hasil penelitian Siburian dkk.(2008) mengenai biji pepaya menunjukkan bahwa biji pepaya diduga mengandung senyawa yang bersifat antifertilitas. Punitha *et al.* (2015) membuktikan tikus betina diberikan kombinasi *pulp* buah pepaya dan ekstrak biji pepaya menunjukkan gangguan epitel endometrium, lipatan endometrium terganggu, menyusut dan terjadi pengurangan jumlah kelenjar uterus. Berdasarkan kenyataan di atas, maka dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak biji pepaya terhadap struktur lapisan endometrium pada mencit (*Mus musculus L.* ) ditinjau secara histologi.

## **B. Tujuan**

Penelitian ini bertujuan untuk

1. Mengetahui efek pemberian ekstrak biji pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap ketebalan lapisan endometrium uterus mencit.
2. Mengetahui efek pemberian ekstrak biji pepaya terhadap jumlah kelenjar endometrium pada mencit.

## **C. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini bermanfaat untuk menambah pengetahuan dan informasi mengenai efek pemberian ekstrak biji pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap struktur histologi lapisan endometrium mencit (*Mus musculus L.*)

#### **D. Kerangka Pemikiran**

Penggunaan obat tradisional telah berkembang dengan baik sebagai salah satu alternatif untuk kesehatan, karena obat tradisional memiliki resiko yang rendah terhadap efek samping dari pemakaiannya. Salah satu tanaman yang sering dimanfaatkan sebagai obat tradisional adalah pepaya (*Carica papaya* L.). Tanaman pepaya merupakan tanaman yang bernilai ekonomis dan kaya akan manfaat, mulai dari daun sampai akar dapat dimanfaatkan dalam kehidupan manusia. Meskipun bagian-bagian pepaya banyak dimanfaatkan dalam berbagai bidang, tetapi manfaat biji pepaya masih belum banyak diketahui masyarakat.

Hasil penelitian Siburian dkk.(2008) menyatakan bahwa biji pepaya mengandung senyawa yang bersifat antifertilitas. Hasil uji fitokimia terhadap ekstrak kental etanol biji pepaya diketahui mengandung senyawa metabolit sekunder golongan triterpenoid, flavonoid, alkaloid, dan saponin (Tika,dkk., 2013). Punitha *et al.* (2015) juga membuktikan bahwa mencit betina yang diberi ekstrak biji pepaya menunjukkan gangguan pada epitel endometrium, lipatan endometrium terganggu, mengalami penyusutan dan terjadi pengurangan jumlah kelenjar uterus. Penelitian ini dilakukan untuk menguji efek antifertilitas ekstrak biji pepaya yang diberikan kepada mencit betina dengan teknik oral terhadap ketebalan lapisan endometrium dan jumlah kelenjar endometrium.

**E. Hipotesis**

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Pemberian ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) dapat menghambat penebalan pada endometrium mencit.
2. Pemberian ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) dapat menurunkan jumlah kelenjar endometrium pada mencit.

## II. TINJAUAN PUSTAKA

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

#### 1. Klasifikasi dan Morfologi

Menurut ITIS (2011), tumbuhan pepaya dalam sistematika tumbuhan dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Class	: Magnoliopsida
Ordo	: Brassicales
Familia	: Caricaceae
Genus	: <i>Carica</i>
Species	: <i>Carica papaya</i> L.

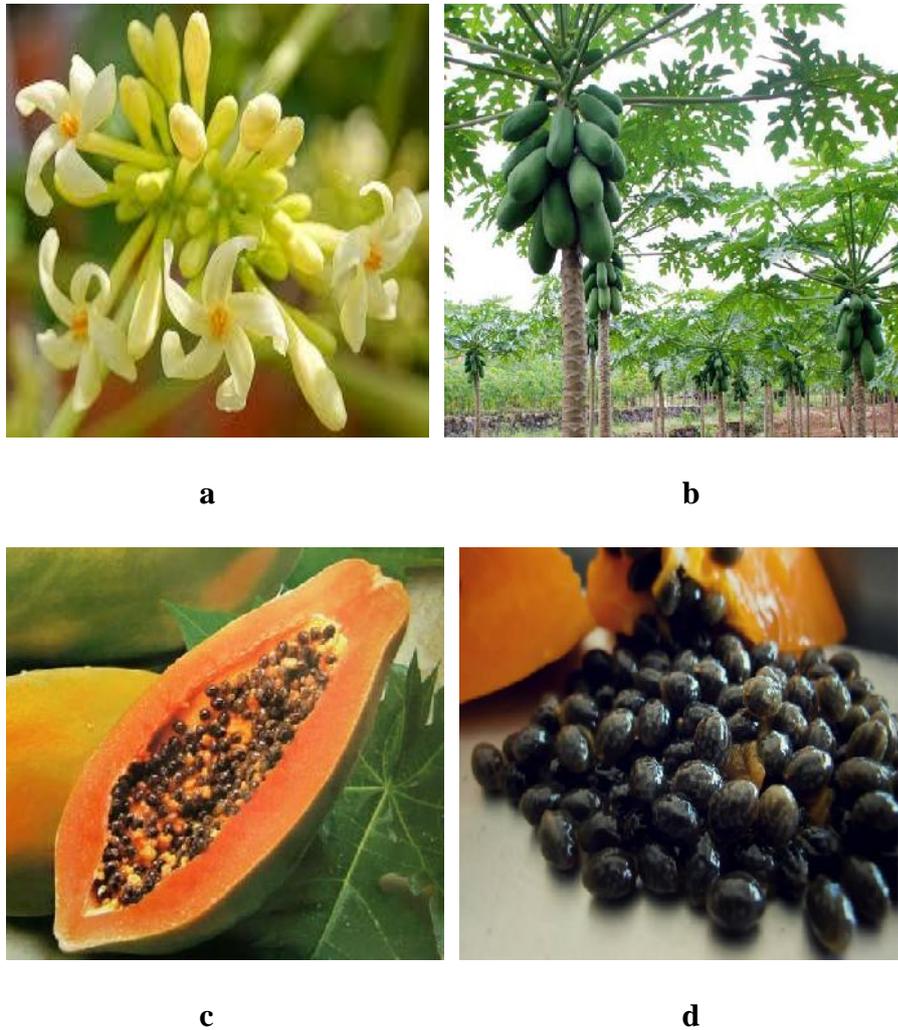
Pepaya merupakan tanaman berbatang tunggal dan tumbuh tegak. Batang tidak berkayu, silindris, berongga dan berwarna putih kehijauan. Tanaman ini termasuk perdu. Tinggi tanaman berkisar antara 5-10 meter, dengan perakaran yang kuat. Tanaman pepaya tidak mempunyai percabangan. Daun tersusun spiral menutupi ujung pohon. Daunnya termasuk tunggal, bulat, ujung meruncing, pangkal bertoreh, tepi bergerigi, berdiameter 25-75 cm. Pertulangan daun menjari dan panjang tangkai 25-100 cm. Daun

pepaya berwarna hijau. Helaian daun pepaya menyerupai telapak tangan manusia. Apabila daun pepaya tersebut dilipat menjadi dua bagian persis ditengah, akan nampak bahwa daun pepaya tersebut simetris. Bunga pepaya berwarna putih dan berbentuk seperti lilin (Muktiani, 2011). Tanaman pepaya dapat tumbuh di dataran rendah hingga ketinggian 1000 mdpl. 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).

Berdasarkan waktu berbunganya, tumbuhan pepaya dikelompokkan sebagai tanaman buah semusim, namun dapat tumbuh setahun lebih. Sistem perakarannya yaitu akar tunggang. Batang tanaman ini berbentuk bulat lurus, di bagian tengahnya berongga, dan tidak berkayu. Ruas-ruas batang merupakan tempat melekatnya tangkai daun yang panjang, berbentuk bulat, dan berlubang. Daun pepaya memiliki sistem pertulangan menjari dengan warna permukaan daun hijau-tua, sedangkan warna permukaan bagian bawah hijau-muda (Suprapti, 2005).

Batang pada pohon ini biasanya tidak bercabang, berbentuk bulat berongga, tidak berkayu, terdapat benjolan bekas tangkai daun yang sudah rontok. Daunnya terkumpul di ujung batang, berbagi menjari. Buah berbentuk bulat hingga memanjang tergantung jenisnya, buah muda

berwarna hijau dan buah tua berwarna kekuningan atau jingga, berongga besar di tengahnya; tangkai buah pendek ( Gambar 1). Biji berwarna hitam dan diselimuti lapisan tipis (Muhlisah, 2007).



Gambar 1. Morfologi tanaman pepaya (*Carica papaya* L.)  
(biopic.com,2003) a. bunga; b. pohon; c. buah; dan d. biji

## 2. Kandungan Kimia Tanaman Pepaya

Tanaman pepaya mengandung senyawa-senyawa kimia yang bermanfaat baik itupada organ daun, buah, getah, maupun biji dan kandungan kimia

dari tanaman pepaya (*Carica papaya* L) dalam Dalimartha (2009) dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Kandungan senyawa kimia tanaman pepaya

No	Organ	Kandungan Senyawa
1	Daun	Enzim papain, alkaloid karpaina, pseudo-karpaina, glikosid, karpsoid dan saponin, sakarosa, dekstrosa, dan levulosa, alkaloid karpaina
2	Buah	-karotena, pektin, d-galaktosa, l-arabinosa, papain, papayotimin papain, serta fitokinase
3	Biji	Glukosida kakirin dan karpain, glukosa kakirin berkhasiat sebagai obat cacing, serta peluruh haid
4	Getah	Papain, kemokapain, lisosim, lipase, glutamin, dan siklotransferase

Selain kandungan pada tabel di atas, pepaya mengandung karbohidrat yang sebagian besar adalah gula. Komposisi gula dalam buah pepaya matang yaitu 48,3% sukrosa, 29,8% glukosa, dan 21,9% fruktosa (Inglet dan Charalambous, 1979).

Menurut Christijanti (2009), pemberian ekstrak biji pepaya dapat menyebabkan efek infertil dengan berkurangnya jumlah sperma dan motilitas yang menurun. Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak biji pepaya berpengaruh terhadap jumlah spermatozoa. Pengaruh ini menyebabkan jumlah spermatozoa lebih rendah seiring dengan kenaikan dosis ekstrak biji pepaya. Jumlah spermatozoa yang lebih 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 (Puspitasari, 2014).

### **3. Manfaat Biji Pepaya Sebagai Senyawa Antifertilitas**

Lohiya (2002), menyatakan bahwa senyawa aktif dari tanaman pepaya ternyata diantaranya mengandung alkaloid, steroid, tanin dan minyak atsiri. Biji pepaya mengandung senyawa-senyawa steroid. Kandungan biji dalam buah pepaya kira-kira 14,3 % dari keseluruhan buah pepaya (Satriasa dan Pangkahila, 2010). Biji pepaya memiliki kandungan berupa asam lemak tak jenuh yang tinggi, yaitu asam oleat dan palmitat (Yuniwati dan Purwanti, 2008). Biji pepaya diketahui mengandung senyawa kimia lain seperti golongan fenol, alkaloid, terpenoid dan saponin (Niken, 2014). Zat-zat aktif yang terkandung dalam biji pepaya tersebut bisa berefek estrogenik.

Hasil penelitian Adebisi *et al.* (2003) menyatakan bahwa pengaruh senyawa *Benzyl Isothiocynate* (BITC) pada ekstrak biji pepaya terhadap jaringan uterus tikus betina terbukti mempengaruhi struktur miometrium dan endometrium uterus pada tikus betina. Punitha *et al.* (2015) membuktikan tikus betina diberikan kombinasi *pulp* buah pepaya dan ekstrak biji pepaya menunjukkan gangguan epitel endometrium, lipatan endometrium terganggu, menyusut dan terjadi pengurangan jumlah kelenjar uterus.

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

### **1. Klasifikasi Mencit (*Mus musculus* L.)**

Klasifikasi mencit (*Mus musculus* L.) menurut Priyambodo (2003) adalah sebagai berikut :

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

### **2. Ciri dan Morfologi Mencit**

Mencit merupakan salah satu hewan mamalia pengerat yang bersifat omnivorus, nokturnal, takut cahaya, dan dapat hidup pada temperatur antara 20<sup>0</sup> - 25<sup>0</sup>C. Ciri umum yang dimiliki mencit (*Mus musculus* L.) yaitu berwarna putih, dengan warna merah muda pada bagian perut, mata berwarna merah atau hitam. Suhu tubuh rerata mencit yaitu 35-39<sup>0</sup>C, frekuensi pernapasan 140-180 kali/menit, dan denyut jantung 600-650 kali (Keane, 2011). Ciri dan morfologi mencit dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Morfologi mencit (*Mus musculus* L.) (Anonim,2008).

Mencit (*Mus musculus* L.) memiliki berat berkisar antara 10-40 gram, panjang 6-10 cm dengan hidung runcing, ekornya sama atau lebih panjang sedikit dari kepala dan badan yaitu berukuran 7-11 cm, pada ekor tidak ada rambut, memiliki telinga tegak, memiliki bulu berwarna putih keabu-abuan (Anonim, 2001).

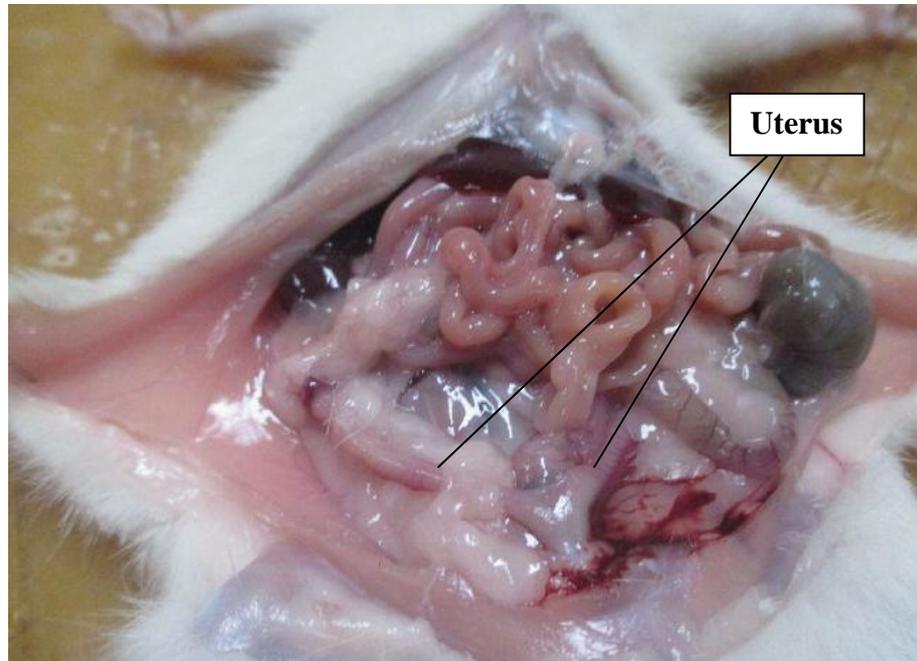
### C. Uterus Mencit (*Mus musculus* L.)

Uterus merupakan salah satu organ reproduksi betina yang berfungsi sebagai penerima dan tempat perkembangan janin. Dinding uterus terdiri dari tiga lapisan utama, yaitu lapisan endometrium, miometrium dan perimetrium.

Lapisan endometrium merupakan lapisan yang responsif terhadap perubahan hormon reproduksi, sehingga perubahan lapisan ini bervariasi sepanjang siklus estrus dan dapat dijadikan indikator terjadinya fluktuasi hormon yang sedang terjadi pada hewan tersebut (Sitasiwi, 2008).

Uterus tikus memiliki tiga bagian yang melebar disebut korpus bikormal, di bagian atas berbentuk bulat yang melintang di atas tuba uterina disebut

fundus, servik atau leher rahim merupakan bagian bawah yang silindris dan bermuara ke dalam vagina (Soewolo, dkk., 2015).



Gambar 3. Uterus Mencit Betina (Marfuah ,2017 )

Uterus diperdarahi oleh arteri uterina kiri dan kanan yang terdiri atas ramus ascendens dan ramus descendens. Pembuluh darah ini berasal dari arteria iliaca interna yang melalui dasar ligamentum latum masuk ke dalam uterus di daerah serviks kira-kira 1,5 cm di atas fornix lateralis vagina. Pembuluh darah lain yang memberi darah ke uterus adalah arteri ovarium kiri dan kanan. Inervasi uterus terutama terdiri atas sistem saraf simpatetik dan untuk sebagian terdiri atas sistem parasimpatetik dan serebrospinal (Prawirohardjo, 2008).

Uterus (dinding rahim) terdiri atas 3 lapisan yaitu :

### **1. Perimetrium**

Lapisan luar dinding rahim yaitu serosa atau perimetrium yang terdiri atas jaringan ikat longgar yang dilapis oleh sel mesotel ditopang oleh jaringan ikat tipis Perimetrium. Sel-sel otot polos terdapat dalam perimetrium.

Banyak pembuluh darah, memanjang dari miometrium dan lapis vaskular dari miometrium, seluruhnya berlanjut dengan bangun ligamamentum uterus (Brown dan Dellmann, 1992).

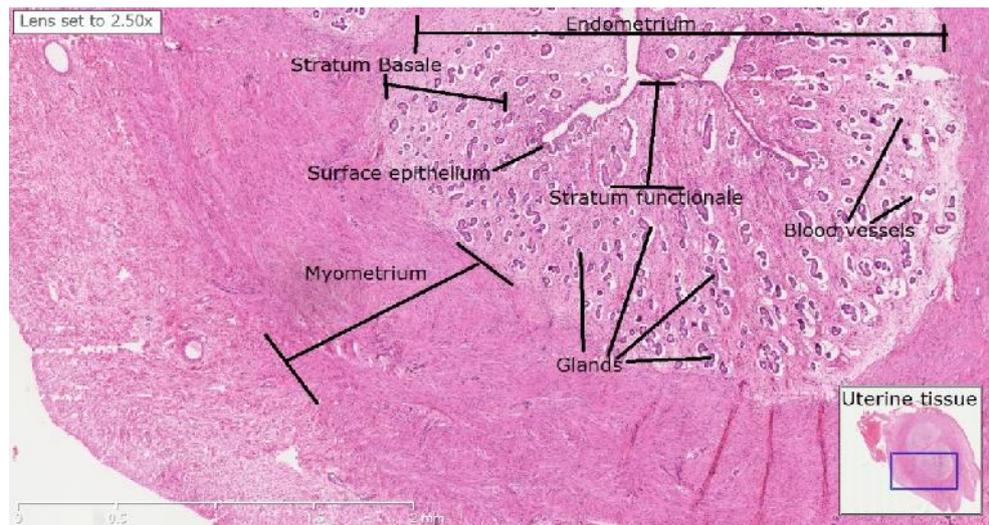
### **2. Miometrium**

Miometrium terdiri dari lapis otot dalam tebal yang umumnya tersusun melingkar dan lapis luar memanjang terdiri dari sel-sel otot polos yang mampu meningkat jumlah serta ukurannya selama kebuntingan berlangsung. Di antara kedua lapis tersebut, atau bagian dalam dari lapis dalam, terdapat lapis vaskular yang mengandung arteri besar, vena serta pembuluh limfa. Pembuluh darah tersebut memberikan darah pada endometrium. Selama kebuntingan, jumlah jaringan otot yang terdapat pada dinding uterus bertambah banyak karena perbesaran sel dan penambahan jumlah sel (Feradis, 2010).

### **3. Endometrium**

Lapisan endometrium terdiri atas epitel dan lamina propria yang mengandung kelenjar tubular simpleks yang kadang bercabang pada bagian dalamnya (dekat miometrium). Sel epitel pelapisnya adalah suatu sel epitel silindris dan merupakan campuran sel sekresi dan bersilia. Epitel

kelenjar uterina serupa dengan epitel superfisial tetapi sel bersilia jarang ada pada kelenjar. Jaringan ikat dari lamina propria mengandung banyak fibroblas dan substansi dasar amorf. Serat jaringan ikat yang ada kebanyakan dari jenis retikulin (Junqueira, dkk, 1998). Berikut merupakan gambaran histologi uterus pada mencit:



Gambar 4. Struktur Histologi Uterus Mencit (Ovam,2012)

Lapisan endometrium uterus terdiri dari tiga daerah fungsional, yaitu stratum basalis, stratum spongiosum dan stratum kompakum. Stratum spongiosum dan kompakum disebut juga stratum fungsional. Stratum fungsional dilapisi oleh epitel berbentuk kubus selapis (tunggal). Stratum fungsional mampu mengalami degenerasi sebagian atau seluruhnya secara periodik selama siklus estrus berlangsung sedangkan stratum basalis relatif akan tetap dan bertindak sebagai pembentuk stratum fungsional yang mengalami degenerasi. Endometrium uterus dilengkapi oleh kelenjar dan pembuluh darah (Sitasiwi, 2009).

Akibat perubahan siklus berulang yang terjadi selama masa reproduksi, maka ketebalan endometrium biasanya sangat bervariasi, yaitu dari 0,5 mm hingga 5 mm. Endometrium terdiri dari epitel permukaan, kelenjar, dan jaringan mesenkim antar kelenjar yang mengandung banyak pembuluh darah. Epitel permukaan endometrium terdiri dari selapis sel torak tinggi, bersilia dan tersusun rapat. Selama sebagian besar siklus endometrium, nukleus yang berbentuk oval terletak di bagian bawah sel, namun tidak terlalu dekat ke membran basal seperti pada endoserviks. Sel-sel bersilia terletak pada potongan-potongan tersendiri, sedangkan aktivitas sekretorik tampaknya hanya ditemukan pada sel yang tidak bersilia (Prawirohardjo, 2008).

Jaringan ikat endometrium di antara sel epitel permukaan dan miometrium adalah stroma mesenkim. Segera setelah menstruasi, stroma terdiri dari sel-sel yang tersusun rapat dengan nukleus berbentuk oval dan kumparan, dengan sitoplasma yang sangat sedikit. Jika terpisah karena edema, sel-sel nampak menyerupai bintang dengan tonjolan sitoplasma yang bercabang-cabang untuk membentuk anastomosis. Sel-sel ini tersusun lebih rapat di sekitar kelenjar dan pembuluh darah dibandingkan tempat lain. Beberapa hari sebelum menstruasi, sel stroma biasanya membesar dan menjadi lebih vaskular, seperti sel-sel desidua, dan bersamaan dengan itu, terjadi infiltrasi leukosit difus (Prawirohardjo, 2008).

#### **D. Fungsi Uterus**

Fungsi uterus adalah ketika terjadi perkawinan, kontraksi uterus mempermudah pengangkutan spermatozoa ke tuba fallopi. Sebelum implantasi, cairan uterus menjadi medium blastosit. Sesudah implantasi, uterus menjadi tempat pembentukan plasenta dan perkembangan fetus. Saat partus, kontraksi uterus berperan besar (Suhandoyo dan Ciptono, 2008).

#### **E. Siklus Reproduksi Pada Mencit**

Siklus Reproduksi adalah serangkaian kegiatan biologis kelamin yang berlangsung secara periodik hingga terlahir keturunan baru dari suatu makhluk hidup. Siklus reproduksi juga memiliki kaitan dengan adanya siklus birahi dalam pematangan gonad. Siklus birahi didefinisikan sebagai waktu antara dua periode birahi. Siklus reproduksi umumnya dibagi menjadi 4 tahapan yaitu, proestrus, diestrus, estrus, dan metestrus (Muljono, 2001). Pada setiap siklus yang terjadi pada tubuh mencit, terjadi perubahan-perubahan perilaku yang dipengaruhi oleh hormon yang berpengaruh di dalam tubuhnya. Berikut adalah tahap-tahap fase yang terjadi pada mencit betina:

##### **1. Fase Estrus**

Estrus adalah suatu periode di mana secara psikologis dan fisiologis mencit bersedia menerima pejantan untuk melakukan perkawinan.

Sedangkan, siklus estrus adalah suatu periode birahi ke pemulaan periode berikutnya sampai akhir periode (Nalbandov, 1990).

Pada fase estrus, hipotalamus terstimulasi untuk melepaskan *Gonadotropin-Releasing Hormone* (GRH). Estrogen menyebabkan pola perilaku kawin pada mencit, gonadotropin menstimulasi pertumbuhan folikel yang dipengaruhi oleh *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) sehingga terjadi ovulasi (Gilbert, 2006). Kandungan FSH ini lebih rendah jika dibandingkan dengan kandungan *Luteinizing Hormone* (LH) maka terjadi coitus dapat dipastikan mencit akan mengalami kehamilan. Pada saat estrus, biasanya mencit terlihat lebih aktif dan agresif. Fase estrus merupakan periode ketika betina resptif terhadap jantan dan akan melakukan perkawinan. Pada tahap ini vagina pada mencit membengkak dan berwarna merah.

Tahap estrus pada mencit terjadi dua tahap yaitu tahap estrus awal dimana folikel sudah matang, sel-sel epitel tak berinti, dan ukuran uterus pada tahap ini adalah ukuran uterus maksimal, tahap ini terjadi selama 12 jam. Lalu tahap estrus akhir dimana terjadi ovulasi yang hanya berlangsung selama 18 jam. Jika pada tahap estrus tidak terjadi kopulasi maka tahap tersebut akan berpindah pada tahap metestrus (Tamyis, 2008).

## 2. Fase Metestrus

Fase metestrus diawali dengan penghentian fase estrus, umumnya pada fase ini merupakan fase terbentuknya korpus luteum sehingga ovulasi terjadi selama fase ini. Selain itu pada fase ini juga terjadi peristiwa yang dikenal sebagai metestrus *bleeding* (Budi, 2004).

Pada tahap metestrus, birahi pada mencit mulai berhenti, aktivitasnya mulai tenang, dan mencit betina sudah tidak reseptif terhadap mencit jantan. Ukuran uterus pada tahap ini adalah ukuran uterus paling kecil karena uterus menipis. Pada ovarium korpus luteum dibentuk secara aktif, terdapat sel-sel leukosit yang berfungsi untuk menghancurkan ovum. Fase ini terjadi selama 6 jam, pada tahap ini hormon yang paling banyak adalah hormon progesterone yang dihasilkan oleh korpus luteum.

### 3. Fase Diestrus

Tahap selanjutnya adalah tahap diestrus, tahap ini terjadi selama 2-2,5 hari. Pada tahap ini terbentuk folikel-folikel primer yang belum tumbuh dan beberapa yang mengalami pertumbuhan awal. Hormon yang terkandung dalam ovarium adalah estrogen meski kandungannya sangat sedikit. Fase ini disebut pula fase istirahat karena mencit betina sama sekali tidak tertarik pada mencit jantan. Pada apusan vagina akan terlihat banyak sel epitel berinti dan sel leukosit. Pada uterus terdapat banyak mukus, kelenjar menciut dan tidak aktif, ukuran uterus kecil dan terdapat banyak lendir (Tamyis, 2008).

Fase diestrus merupakan fase corpus luteum bekerja secara optimal. Pada mencit hal ini dimulai ketika konsentrasi progesteron darah meningkat dapat dideteksi dan diakhiri dengan regresi korpus luteum. Fase ini disebut juga fase persiapan uterus untuk kehamilan. Fase ini merupakan fase yang terpanjang pada fase reproduksi mencit (Rusmiati, 2007).

#### 4. Fase Proestrus

Pada fase proestrus ovarium terjadi pertumbuhan folikel dengan cepat menjadi folikel degraaf. Pada tahap ini hormon estrogen sudah mulai banyak dan hormon FSH dan LH siap terbentuk. Pada apusan vaginanya akan terlihat sel-sel epitel yang sudah tidak berinti (sel *cornified*) dan tidak ada lagi leukosit. Sel *cornified* ini terbentuk akibat adanya pembelahan sel epitel berinti secara mitosis dengan sangat cepat sehingga inti pada sel yang baru belum terbentuk sempurna bahkan belum terbentuk inti dan sel-sel baru ini berada di atas sel epitel yang membelah, sel-sel baru ini disebut juga sel *cornified* (sel yang menanduk). Perilaku mencit betina pada tahap ini sudah mulai gelisah namun keinginan untuk kopulasi belum terlalu besar. Fase ini terjadi selama 12 jam. Setelah fase ini berakhir fase selanjutnya adalah fase estrus dan begitu selanjutnya fase akan berulang.

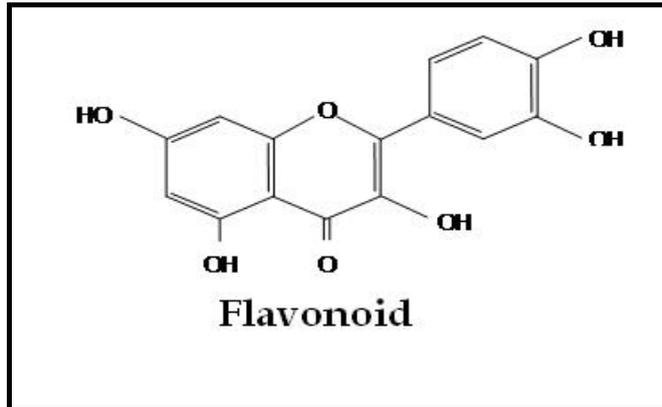
#### F. Fitoestrogen

Fitoestrogen atau phytoestrogen berasal dari kata "phyto" yang berarti tanaman, dan "estrogen" yang merupakan hormon alami pada wanita yang mempengaruhi organ reproduksi. Dengan demikian, fitoestrogen dapat diartikan sebagai senyawa alami dari tanaman yang mampu mempengaruhi aktivitas estrogenik tubuh. Secara kimiawi, senyawa fitoestrogen memang tidak identik dengan hormon estrogen alami. Namun demikian, senyawa fitoestrogen dapat mengisi situs reseptor estrogen yang kosong dan menghasilkan efek estrogenik yang mirip dengan estrogen alami, meskipun

intensitasnya lebih ringan.. Aktivitas dari khasiat yang mirip dengan estrogen endogen ini hanya beberapa saat, dan pada umumnya tidak dapat disimpan oleh jaringan tubuh dalam waktu yang lama, fitoestrogen ini dapat bersaing dengan estrogen endogen di dalam tubuh dalam menduduki reseptor estrogen. Hal ini dapat membantu mengurangi efek estrogenik keseluruhan dalam tubuh, karena efek dari fitoestrogen cenderung lebih ringan daripada estrogen alami dalam tubuh (Biben, 2012).

Fitoestrogen dapat terserap dalam tubuh dan mengalami berbagai macam perubahan dengan cara dipecah menjadi komponen lain yang berbeda didalam tubuh tetapi masih mengandung khasiat yang sama seperti estrogen alami atau disebut estrogen endogen. Fitoestrogen mempunyai afinitas ikatan dengan reseptor estrogen yang terdapat di beberapa organ tubuh, yaitu uterus, ovarium, kelenjar mammae, tulang, hipotalamus, kelenjar pituitaria, sel Leydig, prostat, dan epididimis (Kim dan Park, 2012).

Dalam biji pepaya sendiri terdapat salah satu senyawa bentuk fitoestrogen, yaitu flavonoid. Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman. Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dengan struktur kimia C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Kerangka flavonoid terdiri atas satu cincin aromatik A, satu cincin aromatik B, dan cincin tengah berupa heterosiklik yang mengandung oksigen dan bentuk teroksidasi cincin ini dijadikan dasar pembagian flavonoid ke dalam sub-sub kelompoknya (Abdi, 2010). Struktur kimia Flavonoid dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Struktur Kimia Flavonoid (Hardianzah, R. 2009)

### G. Hormon-hormon reproduksi

Sistem reproduksi dalam tubuh di atur oleh mekanisme hormon yang saling berinteraksi. Hormon-hormon reproduksi khususnya pada hewan betina memegang peranan penting dalam inisiasi dan regulasi siklus birahi, ovulasi, fertilisasi, mempersiapkan uterus untuk menerima ovum yang telah dibuahi, melindungi, mengamankan, dan mempertahankan kebuntingan.

Dalam hal ini kelenjar hipotalamus berperan penting dalam regulasi hormon yang mengatur sistem reproduksi. Hipotalamus akan mensekresikan hormon gonadotropin yang akan merangsang kelenjar pituitari untuk mensekresikan hormon FSH dan LH yang berperan proses pematangan folikel dan ovulasi.

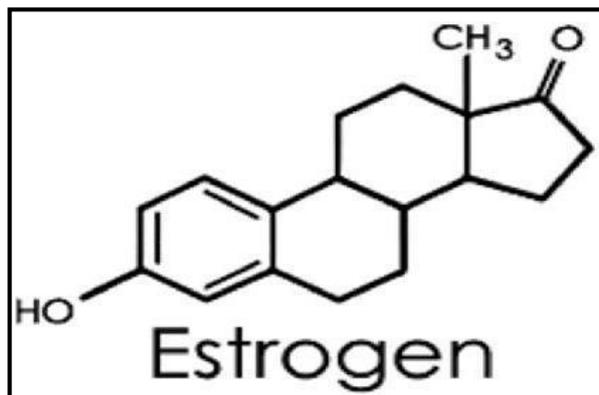
#### 1. FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) dan LH (*Luteinizing Hormone*)

*Follicle Stimulating Hormone* dan *Luteinizing Hormone* akan memicu pematangan folikel pada ovarium dan sekresi estrogen. Sintesis FSH dan LH diatur oleh gonadotropin. Hormon FSH berfungsi untuk merangsang pembentukan folikel masak tetapi tidak menyebabkan sel telur untuk ovulasi. Selanjutnya proses ovulasi akan dirangsang oleh hormon LH. Folikel yang telah matang kemudian mensintesis dan

mensekresi pembentukan estrogen. Pada fase folikel ini bertepatan dengan fase proliferasi pada uterus, peningkatan kadar estrogen merangsang endometrium untuk menebal dan mempunyai banyak pembuluh darah. Kadar estrogen yang meningkat menyebabkan penghambatan sekresi FSH dan secara langsung merangsang peningkatan sekresi LH selama fase folikel (Sherwood, 2001).

## **2. Estrogen**

Estrogen merupakan salah satu hormon reproduksi pada hewan betina. Hormon ini terutama disekresi oleh sel-sel granulosa penyusun folikel ovarium. Estrogen dibentuk oleh sel-sel granulosa dalam folikel ovarium melalui serangkaian konversi melalui reaksi enzimatik. Sintesis hormon estrogen akan meningkat seiring dengan perkembangan folikel dalam ovarium (Ganong, 2003). Estrogen bekerja dalam merangsang pertumbuhan miometrium dan endometrium. Peningkatan dalam sintesis reseptor progesteron di dalam endometrium dipengaruhi oleh hormon estrogen sehingga progesteron mampu merangsang endometrium tetapi setelah endometrium tersebut dirangsang oleh estrogen. Estrogen akan memberikan umpan balik negatif ke hipotalamus bila kadarnya dalam tubuh berlebih yang berakibat pada penghentian sintesis FSH (Yatim, 1994). Struktur kimia estrogen dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Struktur Kimia Estrogen (Junqueira, 2007)

### 3. Progesteron

Progesteron di sintesis oleh korpus luteum setelah proses ovulasi terjadi. Pasca ovulasi, folikel de Graaf akan bertansformasi menjadi korpus luteum. Korpus tersebut yang akan mensistesis hormon progesteron yang berperan merangsang kelenjar-kelenjar dalam endometrium . Progesteron bekerja pada endometrium yang telah dipersiapkan untuk menerima ovum yang sudah dibuahi. Progesteron juga mempersiapkan endometrium untuk menampung embrio yang baru berkembang dengan cara merangsang kelenjar-kelenjar endometrium agar mengeluarkan dan menyimpan glikogen dalam jumlah besar sehingga menyebabkan pertumbuhan pembuluh darah endometrium (Sherwood, 2001).

### 4. Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH)

Hipotalamus di otak akan merangsang pelepasan hormon gonadotropin yang merupakan sinyal bagi kelenjar pituitari untuk merangsang pelepasan FSH sebagai respon positif dari rendahnya kadar estrogen dalam tubuh begitu pula sebaliknya (Campbell, 2010).

### **III. METODE PENELITIAN**

#### **A. Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September sampai bulan November 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. Untuk pembuatan preparat histologi folikel 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.

## **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 (*Hematoxylin Eosin*).

## **C. Prosedur Penelitian**

### **1. Kandang Hewan Uji**

Sebelum penelitian ini dilaksanakan, terlebih dahulu disiapkan 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 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 dikering anginkan sampai kadar airnya berkurang. dilanjutkan dengan pengeringan biji pepaya menggunakan oven

pada suhu 40<sup>0</sup>C selama 24 jam. Setelah itu biji pepaya yang telah kering di haluskan menggunakan blender dan diayak untuk mendapatkan serbuk halusya. Setelah bubuk halus didapatkan, kemudian bubuk tersebut dimeserasi menggunakan etanol dan disaring lagi menggunakan pompa vakum 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 Christijanti (2009) dosis yang diberikan pada tikus putih sebagai berikut:

1. Kelompok Kontrol dengan diberi 0 ml/ 200 grBB aquabides (A)
2. Kelompok Dosis 10 mg/200 grBB dalam 1 ml aquabides (B)
3. Kelompok Dosis 20 mg/200 grBB dalam 1 ml aquabides (C)
4. Kelompok Dosis 40 mg/200 grBB dalam 1 ml aquabides (D)

Dosis ini diberikan pada hewan uji tikus putih yang beratnya 5 kali mencit (sekitar  $\pm$ 200gr), dikonversi ke berat badan mencit sehingga dosis ekstrak biji pepaya yang digunakan adalah sebagai berikut:

1. Kelompok Kontrol (K) mencit diberi 0,4 ml aquabides

2. Kelompok Perlakuan 1 (P1) mencit diberi 2 mg/40 gr BB dalam 0,4 ml aquabides
3. Kelompok Perlakuan 2 (P2) mencit diberi 4 mg/40 gr BB dalam 0,4 ml aquabides
4. Kelompok Perlakuan 3 (P3) mencit diberi 8 mg/40 gr BB dalam 0,4 ml aquabides

### 5. Perhitungan Penetapan Dosis

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

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

#### 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 Kontrol (K) mencit diberi 0,4 ml Aquabides
2. Kelompok P1 mencit diberi 2 mg/40gBB atau setara dengan 0,17 ml
3. Kelompok P2 mencit diberi 4 mg/40gBB atau setara dengan 0.32 ml
4. Kelompok P3 mencit diberi 8 mg/40gBB atau setara dengan 0,49 ml

## 6. Proses 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 uterusnya. Uterus 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 endometrium dapat diamati.

### D. Pembuatan Preparat Histologi

#### 1. Histologi Endometrium

Perubahan struktur dan gangguan kelenjar endometrium dievaluasi melalui gambaran histologi dengan cara mengukur ketebalan lapisan endometrium dan menghitung jumlah kelenjar endometrium menggunakan teknik pewarnaan *Hematoxylin 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. Proses ini dilakukan setelah sebelumnya spesimen yang berupa potongan

organ di fiksasi terlebih dahulu dengan menggunakan larutan pengawet yang berupa buffer formalin atau 10% formalin. Setelah itu potongan jaringan 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 *clearing* 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, pilih lembaran potongan yang paling baik, apungkan di air. Kemudian pindahkan lembaran jaringan ke dalam water bath selama beberapa detik sampai mengembang sempurna. Selanjutnya menempatkan jaringan pada slide bersih dengan cara menyendok lembaran jaringan tersebut di dalam water

bath. Setelah itu, slide ditempatkan pada inkubator (suhu 37<sup>0</sup>C) selama 24 jam sampai jaringan melekat sempurna.

**e. Staining**

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

**f. Mounting**

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

**g. Pembacaan slide**

Pembacaan slide dilakukan dengan memeriksa slide di bawah mikroskop cahaya kemudian mengamati ketebalan lapisan endometrium dan jumlah kelenjar endometrium pada uterus mencit tersebut.

**3. Pengamatan Histologik**

Pengukuran Ketebalan Lapisan Endometrium dilakukan pada mikroskop dengan perbesaran 100 kali serta menggunakan mikrometer okuler.

Mikrometer dipasang pada lensa okuler kemudian dikalibrasi terlebih dahulu. Mengukur ketebalan lapisan endometrium diukur mulai dari lapisan yang berbatasan langsung dengan lumen uterus sampai dengan batas antara lapisan endometrium dengan lapisan miometrium selain itu dilakukan perhitungan jumlah kelenjar endometrium.

#### 4. Parameter yang Diamati

Parameter yang diamati dalam penelitian adalah perkembangan struktur histologi meliputi ketebalan lapisan dan jumlah kelenjar pada endometrium mencit (*Mus musculus L.*) setelah pemberian ekstrak biji pepaya (*Carica papaya L.*).

#### E . Rancangan dan Analisis Data

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri dari empat kelompok perlakuan dan lima pengulangan. Dalam penelitian ini digunakan 20 ekor mencit betina yang dibagi dalam empat kelompok, yaitu satu kelompok kontrol dan tiga kelompok yang diberi perlakuan. Kemudian data dianalisis dengan menggunakan Analisis Ragam. Apabila diperoleh perbedaan yang nyata dilanjutkan dengan uji BNT dengan derajat kepercayaan 5 % . Berikut adalah susunan rancangan percobaan:

KU1	P3 U1	P1 U1	P2 U1
P1 U2	P3 U2	KU2	P2 U2
P2 U3	KU3	P3 U3	P1 U3
P1 U4	P3 U4	KU4	P2 U4
KU5	P1 U5	P2 U5	P3 U5

Gambar 7. Rancangan Percobaan

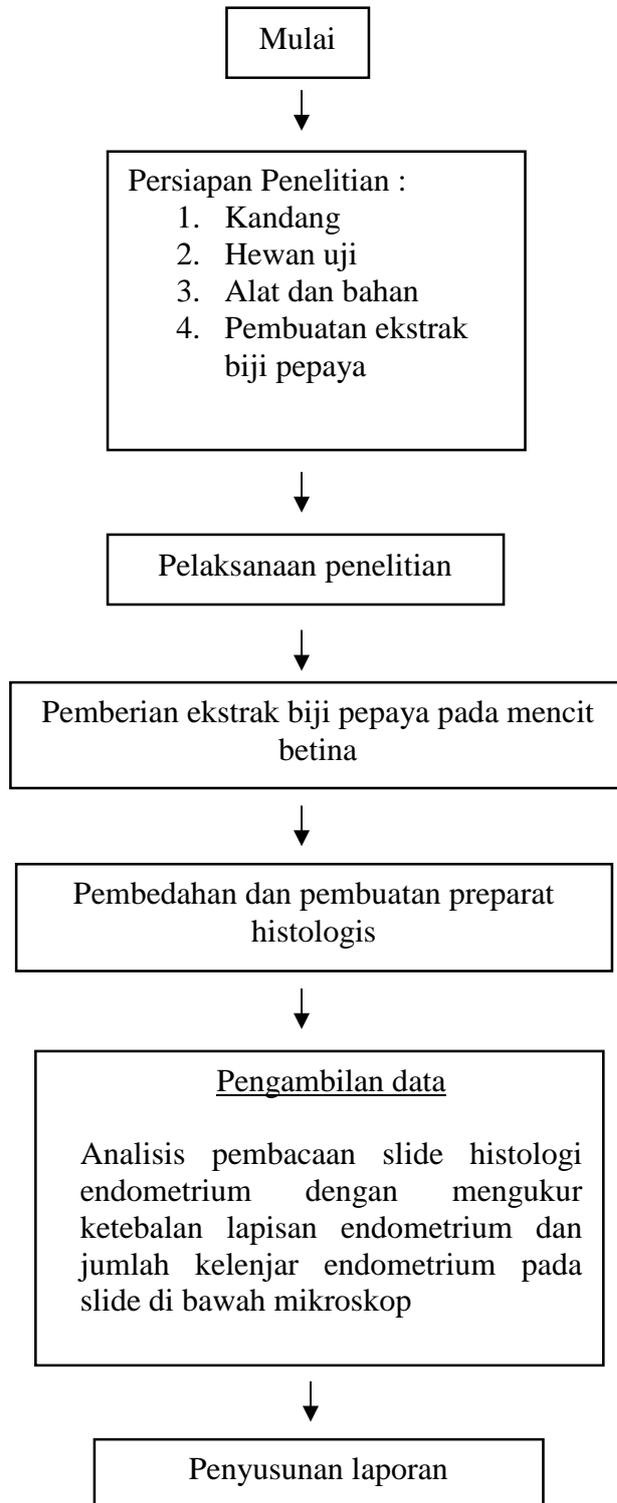
Keterangan:

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

K = Kontrol (K)

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

## F. Diagram Alir Penulisan



Gambar 8. Diagram Alir Penelitian

## V. KESIMPULAN DAN SARAN

### A. Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemberian ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) tidak berpengaruh nyata terhadap ketebalan lapisan endometrium .
2. Pemberian ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) berpengaruh nyata terhadap penurunan jumlah kelenjar pada endometrium uterus mencit (*Mus musculus* L.) tetapi pada setiap kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan nyata.

### B. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan parameter berat uterus, ketebalan sel epitel permukaan endometrium dan keefektifan ekstrak biji pepaya sebagai bahan antifertilitas. Serta perlu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui senyawa aktif yang lebih spesifik yang berperan sebagai senyawa fitoestrogen.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdi, R. 2010. Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif Dan Peranannya Dalam Sistem Biologis., <http://repository.polnep.ac.id/>, diakses pada tanggal 2 Desember 2017.
- Achadiat, C.M. 2003. *Fitoestrogen Untuk Wanita Menopause*. Diakses dari <http://situs.keseapro.info/aging/jul/2003/ag01.hml>. pada tanggal 2 Desember 2017 pada pukul 20:25.
- Adebiyi, A., P.G. Adaikan and R.N. Prasad. 2003. *Tocolytic and toxic activity of papaya seed extract on isolated rat uterus*. *Life Sci.* 74(5): 581–592.
- Anonim. 2001. *Pedoman Pengendalian Tikus Khusus di Rumah Sakit*. <http://www.google.com>.
- Anonim b 2003. Deskripsi Umum Tanaman Pepaya. Biopic.com diakses pada tanggal 8 juli 2017.
- Badan Pusat Statistik Indonesia.2010.// [www.bps.go.id/](http://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.
- Budi, H. 2004. *Efek Doksisisiklin Selama Masa Organogenesis Terhadap Struktur Histologi Kartilago Epifisialis Femur Fetus Mencit*. *Jurnal Bioscientiae*. Volume 1, nomor 1.Hal: 11-12. Kalimantan Selatan.
- 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)*. Skripsi. Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang. Semarang.
- Dalimartha, S. 2009. Atlas Tumbuhan Obat. Pustaka Bunda. Jakarta
- Dellman, H.D. and E.M. Brown. 1992. *Histologi Veteriner II. Third Edition*. Alih bahasa : R. Hartono. Jakarta. Penerbit UI
- Feradis. 2010. *Reproduksi ternak*. Bandung. Alfabeta.
- Gilbert, S. F. 2006. *Developmental Biology 8<sup>th</sup> ed.* USA: Sinauer Associates Inc.
- Guyton, A.C. dan J.E. Hall. 2007 *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*. Bogor: Fakultas Teknologi Pertanian IPB.
- Inglett, G. E. dan G. Charambous. 1979. *Tropical Foods: Chemistry and Nutrition*. Academic Press. New York.
- Integrated Taxonomic Information System. 2011. Klasifikasi of *Carica papaya*. [www.ITIS.com](http://www.ITIS.com). 14/11/2017 Pukul 20.00
- Irianto, K. 2014. *Biologi Reproduksi*. Bandung: alfabeta. Hal: 129.
- Isnaeni, W. 2006. *Fisiologi hewan*. Yogyakarta: kanisius. Hal : 270-271.
- Joshi, M., K. Gaonkar, S. Mangoankar and S. Satarkar. 2011. Pharmacological investigation of *Areca catechu* extracts for evaluation of learning, memory, and behavior in rats. *International Current Pharmaceutical Journal*. 1(6):128–132.
- Junqueira, L. C., J. Carneiro., R.O. Kelley. 1998. *Histologi Dasar*. EGC. Jakarta. 443 – 448
- Kalie, M. B. 2009. *Bertanam Pepaya*. Edisi Revisi. Jakarta: Penerbit Swadaya.
- Junqueira, L.C., 2007. *Persiapan jaringan untuk pemeriksaan mikroskopik. Histology dasar* .edisi 10. Jakarta: EGC

- Keane, M. T. 2011. *Cognitive Psychology* 4<sup>th</sup> ed. Taylor & Francis Inc. Philadelphia.
- Kim, S.H. and M.J. Park. 2012. Effects of Phytoestrogen on Sexual Development. *Korean J Pediatr*. Vol: 55(8),p.265 – 71
- Koswara S. 2006. Isoflavon, senyawa multi manfaat dalam kedelai. [Online], Available at: [http://www.ebookpangan.com/artikel/isoflavon,zat multi manfaat dalam kedelai](http://www.ebookpangan.com/artikel/isoflavon,zat_multi_manfaat_dalam_kedelai). [25.07.2015].
- 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).
- Marfuah, I. 2017. Pengaruh Ekstrak Daun Kenari (*Canarium Indicum L.*) Terhadap Jumlah Kelenjar Dan Ketebalan Lapisan Endometrium Tikus Putih Betina (*Rattus Norvegilus, L.*). Skripsi. Universitas Negeri Yogyakarta. Yogyakarta.
- Muhlisah, F. 2007. *Tanaman Obat Keluarga (Toga)*. Penebar Swadaya. Jakarta.
- Muktiani. 2011. Bertanam Varietas Unggul Pepaya California. Pustaka Baru Press, Yogyakarta.
- Muljono, A.T. 2001. *Presentasi Jenis-jenis Leukosit pada Tiap Fase Siklus Reproduksi Tikus Putih ( Rattus sp.)*. Skripsi diterbitkan. Bogor: Kedokteran Hewan IPB.
- Nalbandov, A.V. 1990. *Fisiologi Reproduksi pada Mamalia dan Unggas*. Jakarta: UI Press.
- Nasser, M., S.A. Ehab and S.G. Ahmed 2009. Why do depo provera users discontinue. *Journal of the royal medical services*.16: 3.
- Niken, N. Paramesti, 2014. *Efektifitas Ekstrak Biji Pepaya (Carica papaya, L.) Sebagai Anti Bakteri Terhadap Bakteri E.coli*. Jakarta: FK UIN.
- 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.

- Online Veterinary Anatomy Museum. 2012. *Uterine Tissue Histology*.  
www.Onlineveterinaryanatomy.net. 06/01/2018 Pukul 10.20
- Pangesti, T., I.N. Fitriani., F. Ekaputra., dan A. Hermawan. 2013. "Sweet Papaya Seed Candy" Antibacterial Escherichia Coli Candy With Papaya Seed (Carica Papaya L.). Yogyakarta. *Jurnal Pelita* 8 (2) : 158.
- Prawirohardjo, S. 2008. *Ilmu Kebidanan*. Bina Pustaka. Jakarta. 130 – 136.
- Pricilia, V. 2013. Isolasi Dan Identifikasi Senyawa X Ekstrak Etanol Biji Kenari (*Canarium indicum*, L) Yang Diperoleh Dari Pasar Manado. *Jurnal ilmiah mahasiswa* : Universitas Surabaya Vol. 2 no.1.
- Priyambodo. 2003. *Pengendalian Hewan Tikus Terpadu*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Punitha, N., N. Shettu and R. Saravanan. 2015. Effect of Semi-Ripe *Carica papaya* Fruit Extracts on the Reproductive Structures in Female Albino Rats An Histological Study. *International Journal of Current Research in Life Sciences*. 4(6)
- Puspitasari, Y., B.M. Suhita. 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.
- Rusmiati. 2007. *Pengaruh Ekstrak Kayu Secang (Caesalpinia Sappan L.) Terhadap Viabilitas Spermatozoa Mencit Jantan (Mus Musculus L.)* Jurnal Bioscientiae. Vol 4. No 2. Hal: 63-67.
- Satriyasa, B. K. dan W. I. Pangkahila. 2010. *Fraksi Heksan dan fraksi Metanol Ekstrak Biji Pepaya Muda Menghambat Spermatogonia Mencit (Mus Musculus) Jantan*". *Jurnal Veteriner*. 11 (1): 36-40.
- Sherwood, L., 2001. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Edisi 2. Alih bahasa Brahm U. Pedit; Editor Beatricia I. Santoso. Jakarta:EG
- Siburian, J., J. Marlina dan A. Johari. 2008. *Pengaruh Ekstrak Biji Pepaya (Carica papaya L.) Pada Tahap Prakopulasi Terhadap Fungsi Reproduksi Mencit (Mus musculus L.) Swiss Webster Betina*. Laporan

Penelitian. PS Pendidikan Biologi Jurusan Pendidikan MIPA FKIP  
Universitas Jambi

- Sitasiwi, A.J. 2009. Efek Paparan Tepung Kedelai Dan Tepung Tempe Sebagai Sumber Fitoestrogen Terhadap Jumlah Kelenjar Endometrium Uterus Mencit (*Mus musculus L.*). *Ejurnal UNDIP*. 17 (1): 4
- 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
- Soewolo, Soedjono, Basoeki, dan T.Yudani. 2015. *Fisiologi Manusia*. Malang: UM Press
- Sudibyoy, A. 2013. *Angka Perceraian di Indonesia Tertinggi di Asia-Pasifik*. BKKBN Online <http://www.bkkbn.go>. diakses pada tanggal 20 September 2017.
- Suhandoyo, dan Ciptono. 2009. *Materi E-Learning Reproduksi dan Embriologi Hewan*. Yogyakarta: jurusan Pendidikan Biologi FMIPA UNY
- Suherman dan K.Suharti. 2005. *Farmakologi dan Terapi Edisi 4*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. 444 – 446.
- 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.
- Suparman, E. 2006. Fitoestrogen/HRT: Pro Dan Kontra. *Jurnal Ilmiah*. Manado: Universitas Sam Ratulagi.
- Suprapti, M.L. 2005. *Teknologi Pengolahan Pangan Aneka Olahan Pepaya Mentah*. Kanisius. Yogyakarta.
- Tambajong, J dan S.Wonodirekso. 1993. *Buku Ajar Histologi*. Fakultas Kedokteran Univertsitas Indonesia. Jakarta. 491 – 497.
- Yatim W. 1994. *Reproduksi dan Embriologi*. Tarsito. Bandung.

Yuniwati, M dan A. Purwanti. 2008. Optimasi Kondisi Ekstraksi Minyak Biji Pepaya, *Jurnal Teknologi Technoscientia*, 1 (1), hal: 78-84.