

## Efek Ekstrak Air Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Fertilitas Mencit (*Mus musculus* L.) Betina

### *The Effect of Carica Papaya Seeds Water Extract on Female Mice (Mus musculus L.) Fertility*

Muhammad Feraldi Firdaus, Agung Janika Sitaswi, Siti Muflichatun Mardiaty

Departemen Biologi, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro, Semarang  
Email: agssiwi@yahoo.co.id

#### Abstract

Papaya seeds were known as medicinal plant which have anti-fertility potencies. So it could be used as a herbal contraceptive. The purpose of this study was to test the anti-fertility effect of Papaya seed water extract on mice (*Mus musculus* L.) fertility which proved by pregnancy rate, litters number and sex ratio of litters. This study was designed by Completely Randomized Design, using 15 female Swiss Webster mice that were divided into 5 treatment groups with triplicates. The K(-) group were treated by distilled water; K(+) group were treated by contraceptive pills; P1, P2, P3 groups that were treated by papaya seeds extract with 1.4, 3.5 and 7 mg/animal/day respectively. Each treatment was given orally with 0.5 ml in volume for 21 days. At the end of treatment, mice was mated. The observed parameters were pregnancies occurrence, litters number and sex ratio of the litters. The litters number data were analyzed by Analysis of Variance. The results showed there was differences in pregnancy time and sex ratio between control and treatment groups, but there was not significantly different in litters number. It could be concluded that the fertility of mice was inhibited by water extract of papaya seeds.

**Key words:** *Carica papaya*, anti-fertility, *Mus musculus*.

#### Abstrak

Biji pepaya merupakan tanaman obat yang diduga mengandung senyawa antifertilitas yang dapat menekan kemampuan reproduksi sehingga dapat dijadikan sebagai alat kontrasepsi herbal. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menguji efek antifertilitas ekstrak air biji pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap fertilitas mencit (*Mus musculus* L.), ditunjukkan dengan persentase kebuntingan induk mencit serta jumlah dan rasio jenis kelamin anak mencit. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL), menggunakan 15 ekor mencit betina yang dibagi ke dalam 5 kelompok perlakuan dengan 3 kali ulangan. K(-): bahan perlakuan berupa akuades. K(+): bahan perlakuan berupa pil kontrasepsi. P1, P2, P3: bahan perlakuan berupa ekstrak air dari biji pepaya masing-masing dengan dosis 1,4, 3,5 dan 7 mg/ekor/hari. Masing-masing hewan uji diberi perlakuan oral dengan volume 0,5 ml selama 21 hari; setelah perlakuan berakhir, dilanjutkan dengan uji kawin. Parameter yang diamati adalah persentase kebuntingan induk mencit, jumlah anak mencit dan rasio jenis kelamin anak mencit. Data jumlah anak dianalisis menggunakan *Analysis of Variance* (ANOVA) pada taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan persentase kebuntingan dan rasio jenis kelamin anak mencit pada kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok perlakuan. Jumlah anak mencit menunjukkan perbedaan tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Kesimpulan penelitian ini adalah pemberian ekstrak air biji pepaya menghambat fertilitas mencit.

**Kata kunci:** *Carica papaya*, antifertilitas, *Mus musculus*

## Pendahuluan

*World Health Organization* (WHO) telah mengembangkan program pengetahuan medis dengan dasar tradisi untuk mendapatkan obat dengan efek samping lebih rendah dan lebih efektif (Kaur *et al.*, 2011). Obat tradisional yang diperoleh dari suatu tanaman, merupakan sumber utama yang digunakan sebagai obat-obat baru, termasuk obat kontrasepsi (Delfita, 2014). Kontrasepsi yang berasal dari tumbuhan disebut kontrasepsi herbal. Kontrasepsi herbal bersifat *ecofriendly* serta dapat dengan mudah tersedia dan terjangkau, termasuk untuk penduduk di daerah pedesaan (Bala *et al.*, 2014).

Tanaman pepaya merupakan tanaman yang sudah dimanfaatkan dalam berbagai bidang. Walansedow (2016) menyatakan bahwa manfaat biji pepaya belum banyak diketahui oleh masyarakat. Afolabi *et al.* (2011) membuktikan bahwa biji pepaya bermanfaat sebagai antioksidan. Penelitian Venkateshwarlu *et al.* (2013) membuktikan bahwa ekstrak biji pepaya juga dapat digunakan untuk pengobatan diabetes pada tikus.

Ekstrak biji pepaya menurut Udoh (1998) memiliki komponen yang berperan sebagai antifertilitas karena mampu menurunkan kuantitas dan kualitas sperma pada mencit jantan. Potensi antifertilitas ini diperkuat oleh adanya penelitian yang menunjukkan bahwa di dalam biji pepaya terkandung senyawa antifertilitas yaitu saponin, berupa triterpenoid saponin yang merupakan salah satu turunan steroid; bahan aktif steroid dan triterpenoid diduga sebagai bahan aktif yang bekerja sebagai faktor antifertilitas (Burrow *et al.*, 2001). Kedua bahan aktif tersebut diduga mampu mengakibatkan gangguan pada aksis hipotalamus hipofisis yang selanjutnya mengakibatkan gangguan sekresi *gonadotrophin releasing hormone* (GnRH) (Limbong, 2007).

Pengaruh biji pepaya pada hewan uji betina

ditunjukkan oleh beberapa peneliti. Hasil penelitian Adebiyi *et al.* (2004) menyatakan bahwa senyawa dalam ekstrak biji pepaya mempengaruhi fungsi uterus yang menyebabkan bobot plasenta pada tikus betina pada semua kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sibirian *et al.* (2008) membuktikan bahwa ekstrak metanol biji pepaya mempengaruhi fungsi reproduksi mencit. Ekhtor dan Shelu (2015) membuktikan bahwa biji pepaya mempunyai efek menggugurkan kebuntingan pada tikus. Hasil penelitian Sitasiwi dan Mardiaty (2016) menunjukkan bahwa paparan ekstrak air biji pepaya mempengaruhi keteraturan siklus estrus mencit.

Gangguan yang terjadi pada uterus maupun keteraturan siklus estrus karena pengaruh ekstrak biji pepaya berpotensi mempengaruhi fertilitas hewan uji. Fertilitas merupakan kemampuan individu untuk menghasilkan keturunan. Fertilitas dapat ditentukan dengan mengamati persentase terjadinya kebuntingan, jumlah dan rasio jenis kelamin anak hewan uji setelah perlakuan. Berdasarkan uraian diatas maka perlu diadakan penelitian untuk membuktikan efek antifertilitas dalam ekstrak air biji pepaya lokal (*C. papaya* L.) terhadap fertilitas mencit yang ditunjukkan dengan persentase kebuntingan, jumlah serta rasio jenis kelamin anak sepelahiran.

## Materi dan Metode

### Materi

Bahan uji adalah biji pepaya yang berasal dari satu pohon. Pil kontrasepsi merk "X" digunakan sebagai bahan uji dalam kelompok kontrol positif. Hewan uji yang digunakan adalah mencit betina galur Swiss Webster berumur 2,5 bulan.

Alat yang digunakan yaitu seperangkat kandang pemeliharaan dan perlengkapannya, sekam padi, neraca analitik, pinset, jarum *gavage*, *sputit*

volume 1ml, cawan petri, tabung erlenmeyer, gelas ukur, kompor listrik, blender, oven, tempat pakan dan tempat minum.

### **Pembuatan Ekstrak Biji Pepaya**

Biji pepaya dipisahkan dari daging buah, dicuci bersih dengan air mengalir. Setelah dicuci, biji dikeringkan dengan oven pada suhu 45-50°C sampai kering. Biji yang telah kering, dibuat tepung dengan cara dihancurkan dengan blender, kemudian diayak (Adeneye dan Olagunju, 2009). Tepung ditimbang sesuai dosis yang ditentukan untuk perlakuan. Dosis perlakuan untuk ditentukan berdasar angka konversi dari tikus ke mencit (Laurence dan Bacharach, 1964) sehingga dosis perlakuan untuk mencit yang diperoleh adalah 1,4 mg, 3,5 mg dan 7 mg.

### **Cara Pembuatan Sediaan Pil Kontrasepsi**

Pembuatan sediaan pil kontrasepsi dilakukan dengan cara melarutkan 1 tablet pil kontrasepsi dalam air hangat. Kandungan pil kontrasepsi tersebut adalah *ethynilestradiol* dan *levonorgestrel*. Dosis konversi ditentukan dengan pedoman angka konversi manusia ke mencit (Laurence dan Bacharach, 1964).

### **Cara Perlakuan Hewan Uji**

Mencit betina dipelihara pada kandang terpisah, diaklimasi selama 2 minggu, dengan kepadatan 3 ekor/kandang. Pemberian pakan dan minum dilakukan secara *ad libitum*. Bahan perlakuan diberikan secara oral dengan volume 0,5 ml/hewan uji, pada sore hari (pukul 15.00-16.00), selama 21 hari berturut-turut.

Hari ke-21, hewan uji dikawinkan dengan cara menggabungkan 3 ekor betina dengan 1 ekor jantan dalam masing-masing kandang. Setelah hewan uji dikawinkan, dilakukan pengamatan mencit betina yang bunting. Mencit betina yang kawin ditandai dengan terbentuknya *vaginal plug* pada pagi hari.

*Vaginal plug* dianggap sebagai hari pertama kebuntingan (Sitasiwi dan Djaelani, 2011). Mencit bunting dipelihara sampai melahirkan dalam kandang terpisah. Pengamatan jumlah anak mencit dilakukan setelah mencit selesai melahirkan, pada pagi hari (jam 06.00-07.00).

### **Pengambilan Data**

Persentase kebuntingan hewan uji ditentukan pada minggu pertama setelah perlakuan berakhir. Perhitungan persentase hewan uji yang mengalami kebuntingan dilakukan dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$\frac{\text{Jumlah induk yang bunting}}{\text{Jumlah total induk}} \times 100\%$$

Perhitungan jumlah anak mencit dilakukan segera setelah mencit melahirkan, pada pagi hari yaitu pada pukul 06.00 – 07.00. Pengamatan jenis kelamin anak mencit dilakukan dua minggu setelah anak mencit dilahirkan. Jumlah total dan jumlah jenis kelamin anak mencit yang dilahirkan digunakan untuk menentukan nilai rasio jenis kelamin anak mencit. Rasio jenis kelamin ditentukan dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

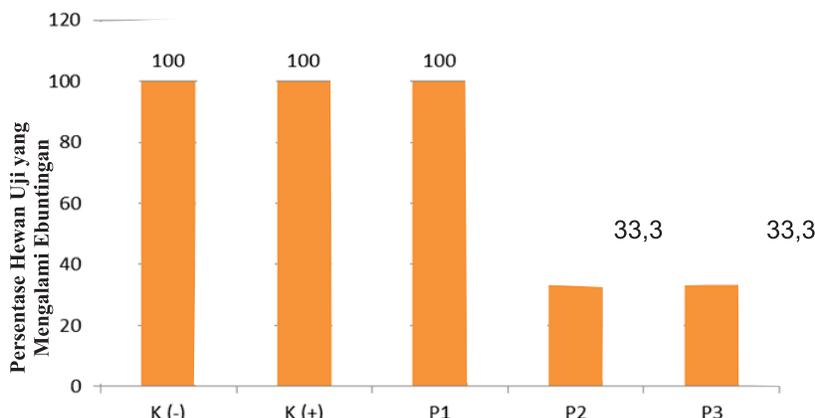
$$\frac{\text{Jumlah jenis kelamin}}{\text{Jumlah total anak mencit seperlahiran}} \times 100\%$$

### **Hasil dan Pembahasan**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa paparan senyawa antifertilitas dalam biji pepaya mempengaruhi persentase kebuntingan mencit (Gambar 1). Hewan uji pada kelompok kontrol negatif (K-), Kontrol positif (K+) dan P1 mengalami kebuntingan sebesar 100% pada minggu pertama sehingga dapat diartikan bahwa K(-), K(+) dan P1 diduga memiliki potensi yang sama dalam

menghambat terjadinya kebuntingan. Hewan uji pada kelompok P2 dan P3 masing-masing mengalami kebuntingan sekitar 33,3%. Hal tersebut menunjukkan bahwa paparan senyawa antifertilitas dalam ekstrak biji pepaya dapat menunda terjadinya kebuntingan.

Penundaan kebuntingan yang terjadi pada hewan uji diduga disebabkan karena senyawa antifertilitas dalam ekstrak biji pepaya mempengaruhi sintesis hormon steroid dalam hewan uji.



Gambar 1. Persentase kebuntingan hewan uji setelah perlakuan dengan ekstrak air biji pepaya selama 21 hari.

Keterangan :

- K(-) : Kontrol dengan pelarut bahan uji akuades 0,5 ml/ekor/hari,
- K(+): Kontrol dengan bahan uji sediaan pil kontrasepsi dosis 0,2 mg/ ml/ekor/ hari,
- P1 : Perlakuan dengan bahan uji konsentrasi 1,4 mg/ml/ekor/hari,
- P2 : Perlakuan dengan bahan uji konsentrasi 3,5 mg/ml/ekor/hari,
- P3 : Perlakuan dengan bahan uji konsentrasi 7 mg/ml/ekor/hari.

Senyawa antifertilitas menurut Nurliani (2007) bekerja dengan cara mengganggu sintesis hormon reproduksi. Gangguan hormonal ditunjukkan dengan cara menghambat sintesis hormon pada sel kelamin sehingga mengganggu keseimbangan sistem hormon dalam tubuh. Senyawa dalam biji pepaya yang diduga memiliki potensi sebagai antifertilitas adalah triterpenoid, saponin dan flavonoid. Udoh (2005) menyatakan bahwa bahan antifertilitas triterpenoid dan saponin bekerja pada aksis hipotalamus-hipofisis-gonad sehingga mempengaruhi sekresi hormon gonadotropin, sekresi FSH dan LH sehingga sintesis hormon reproduksi dalam ovarium menjadi terganggu. Francis *et al.* (2002) menyatakan bahwa saponin secara langsung menghambat kerja gen yang berperan dalam steroidogenesis dan menekan perkembangan sel dalam ovarium yang diatur oleh FSH. Hambatan sekresi FSH menurut Shabrina (2013) menyebabkan folikel de

Graaf mengalami hambatan perkembangan dan kematangan sehingga menyebabkan penurunan implantasi embrio.

Hasil penelitian menunjukkan semakin besar konsentrasi bahan uji menyebabkan persentase kebuntingan semakin kecil, ditunjukkan pada kelompok perlakuan P2 dan P3 dengan persentase kebuntingan mencapai 33,3%. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa pemberian senyawa antifertilitas dengan jumlah yang lebih besar menyebabkan gangguan reproduksi yang lebih besar juga. Setyowati *et al.* (2015) menyatakan bahwa flavonoid dalam ekstrak biji pepaya merupakan bahan aktif bersifat estrogenik, strukturnya analog dengan hormon estrogen. Jika flavonoid menempati reseptor hormon estrogen akan menyebabkan gangguan fungsi sel target sehingga menyebabkan gangguan implantasi embrio pada uterus.

Senyawa antifertilitas pada pil kontrasepsi bekerja dengan mengganggu konsentrasi hormon estrogen dan progesteron dalam tubuh. Hormon estrogen dan progesteron memiliki sifat menekan FSH dan LH sehingga menghambat aktivitas perkembangan ovum dalam folikel ovarium. Hasil penelitian menunjukkan hewan uji pada kelompok K(+) memiliki persentase yang sama dengan K(-) dan P1. Hal tersebut diduga karena mencit galur *Swiss Webster* dapat mentoleransi kandungan senyawa dalam pil kontrasepsi sehingga tidak mempengaruhi persentase kebuntingan. Anawalt *et al.* (2013) menyatakan bahwa faktor genetik merupakan salah satu penyebab perbedaan fungsi organ endokrin.

Hewan uji yang telah berhasil mengalami kebuntingan dapat diartikan tidak mengalami

gangguan reproduksi. Hasil ANOVA terhadap jumlah anak mencit (Tabel 1) menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ( $p>0,05$ ) antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Hal tersebut membuktikan bahwa pemberian larutan ekstrak air biji pepaya dengan dosis kronis 1,4 - 7g/ekor/hari yang diberikan per oral tidak memberikan pengaruh terhadap jumlah anak mencit. Hasil penelitian menunjukkan jumlah anak mencit dalam kisaran 8-9 anak/induk/kelahiran. Akbar (2010) menyatakan bahwa mencit pada umumnya memiliki anak sebanyak 5-10 ekor tetapi dilaporkan bisa mencapai 15 anak sehingga hasil penelitian ini masih dalam kisaran normal. Hasil penelitian Auta dan Hasan (2016) juga menunjukkan bahwa mencit memiliki anak dengan kisaran 9-14 ekor.

Tabel 1. Rerata jumlah anak mencit setelah perlakuan dengan ekstrak air biji pepaya selama 21 hari.

Parameter	Perlakuan				
	K(-) x±SD	K(+) x±SD	K(+) x±SD	P2 x±SD	P3 x±SD
Jumlah anak mencit	8.67 <sup>a</sup> ±0.577	9.33 <sup>a</sup> ±0.577	9.33 <sup>a</sup> ±0.577	9.33 <sup>a</sup> ±0.577	9.33 <sup>a</sup> ±0.577

Keterangan : Angka yang diikuti dengan superskrip yang sama pada baris yang sama menunjukkan perbedaan tidak nyata ( $P > 0,05$ ).

K(-) : Kontrol dengan bahan uji akuades 0,5 ml/ekor/hari,

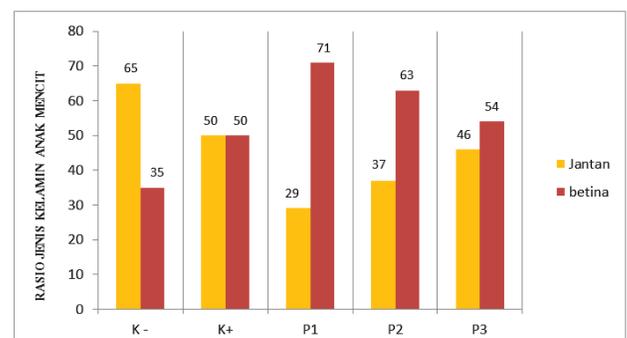
K(+): Kontrol dengan bahan uji sediaan pil kontrasepsi dosis 0,2 mg/ ml/ekor/ hari,

P1 : Perlakuan dengan bahan uji konsentrasi 1,4 mg/ml/ekor/hari,

P2 : Perlakuan dengan bahan uji konsentrasi 3,5 mg/ml/ekor/hari,

P3 : Perlakuan dengan bahan uji konsentrasi 7 mg/ml/ekor/hari.

Rasio jenis kelamin anak mencit menunjukkan perubahan antar kelompok perlakuan. Hewan uji pada K(-) memiliki anak yang didominasi oleh jantan dengan rasio jenis kelamin jantan : betina adalah 6.5 : 3.5. Kelompok hewan uji pada perlakuan dengan pil kontrasepsi (K+) memiliki rasio 5 : 5 untuk jenis kelamin jantan dan jenis kelamin betina. Rasio jenis kelamin jantan : betina pada P1, P2, dan P3 masing-masing sebesar 2.9 : 7, 3.7 : 6.3 dan 4.6 : 5.4 (Gambar 2).



Gambar 2. Rasio jenis kelamin anak mencit setelah perlakuan dengan ekstrak air biji pepaya selama 21 hari.

Adriani *et al.* (2003) menyatakan bahwa jenis kelamin anak dipengaruhi sifat genetik induk. Induk yang melahirkan anak betina lebih banyak akan mewarisi keturunannya untuk menghasilkan betina lebih banyak juga. Penelitian ini menggunakan hewan uji dengan strain yang sama sehingga dapat diartikan memiliki potensi genetik yang sama. Hasil yang diperoleh dalam penelitian ini merupakan hasil paparan senyawa antifertilitas yang terkandung dalam biji pepaya.

Perbedaan rasio jenis kelamin pada kelompok K(+) serta P1, P2 dan P3 kemungkinan disebabkan komponen yang terkandung dalam bahan uji, baik pil kontrasepsi maupun ekstrak biji pepaya. Kandungan estrogen dan progesteron dalam pil kontrasepsi diduga menyebabkan hambatan pada sintesis androgen pada embrio sehingga jumlah jantan pada anak sekelahiran menjadi berkurang. Hal tersebut sesuai pendapat Li *et al.* (2006) yang menyatakan bahwa estrogen mempengaruhi rasio jenis kelamin betina dengan cara menghambat sintesis androgen yang menyebabkan jumlah individu jantan menurun.

Pemberian ekstrak biji pepaya juga diduga menyebabkan penambahan jumlah mineral yang mampu mempengaruhi keasaman saluran reproduksi hewan uji sehingga terjadi perubahan rasio jenis kelamin pada hewan uji kelompok P1, P2 dan P3. Nwofia (2012) menyatakan bahwa biji pepaya memiliki kandungan Ca, Mg, P serta Fe. Riyanto (2001) menyatakan bahwa kandungan mineral dapat membuat kondisi basa pada saluran reproduksi betina yang merupakan ruang ekstraselular selama perjalanan spermatozoa untuk bertemu sel telur.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa parameter persentase terjadinya kebuntingan dan rasio jenis kelamin hewan uji pada kelompok perlakuan berbeda dari kelompok kontrol negatif dan kontrol positif. Parameter jumlah anak menunjukkan tidak ada perbedaan antara kelompok kontrol dan perlakuan.

Berdasar hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak air biji pepaya menghambat fertilitas mencit.

### Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Dekan Fakultas Sain dan Matematika Universitas Diponegoro yang telah memberikan dukungan dana penelitian melalui DIPA Nomor 1110EP/UN7.3.8/PG/2016 tanggal 1 Maret 2016.

### Daftar Pustaka

- Adeneye, A.A. and J.A. Olagunju, (2009). Preliminary hypoglycemic and hypolipidemic activities of the aqueous seeds extract of *Carica papaya* Linn. in Wistar Rat. *Biology and Medicine*. 1(1): 1- 10.
- Adebiyi, A.P.G., and Adaikan, R.N. Prasad. (2004). *Effects of extracts and phytochemicals of Carica papaya L. on pregnancy and uterine contraction*. Thesis. National University Of Singapore.
- Adriani, I.K. Utama, A. Sudono, T. Sutardi, dan W. Manalu. (2003). Pengaruh superovulasi sebelum perkawinan dan suplementasi seng terhadap produksi susu kambing Peranakan Etawah. *Jurnal Produksi Ternak*. Fakultas Peternakan Universitas Jenderal Soedirman 6:86-94.
- Afolabi, I.S., S.M. Akuiyibo, S.O. Rotini, and A.O. Adeyemi, (2011). In vivo evaluation of lipid and antioxidants qualities of *Carica papaya* seed oil. *Journal of Natural Products*. 4: 125-135.
- Akbar, B. 2010. Tumbuhan dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi Sebagai Bahan Antifertilitas. Adabia Press. Jakarta.
- Anawalt, B.D, S. Kirk, and D. Shulman.( 2013). *Factors that Affect Endocrine Function*. <http://www.hormone.org/hormones-and-health/the-endocrine-system/factors-that-affect-endocrine-function>. 12 Maret 2017.
- Auta, T. and A.T. Hassan, (2016). Alteration in oestrus cycle and implantation in *Mus musculus* administered aqueous wood ash extract of *Azadirachta indica* (neem). *Asian Pacific Journal of Reproduction*. 5(3): 188–192.

- Bala, K., M. Arya, and P.D. Katare. (2014). Herbal contraceptive: An Overview. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. 8(3): 1305-1326.
- Burrow, M.E., S.M. Bone, B.M. Coelin, L.I. Meinik, B.N. Duana, S.W. Canter, T.E. Wiese, T.E. Cleveland, J.A.Mc. Lachlan. (2001). Phytochemical gliccolins isolated from soy medicine antihormonal effect through estrogen receptor alpha and beta. *J. Clin. Endocrinol. Metab. Apr.* 86(4): 1750-1758.
- Delfita, R. 2014. Potensi antifertilitas ekstrak teh hitam pada mencit (*Mus Musculus L.*) *Jantan. Jurnal Sainstek*. 6(2): 181-188.
- Ekhtator, C.N. and J.O. Shelu. 2015. An experimental study on the abortifacient potentials of unripe seed extract of *Carica papaya* in adult female Wistar Rats. *Open Science Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 3(6): 61-65.
- Francis, G., Z. Kerem, H.P.S. Makkar, K. Becker.(2002). The biological action of saponins in animal system: review. *British Journal Of Nutrition*. 88:587-605.
- Kaur, R., R. Sharma, and R. Kharb. (2011). Rising trends toward herbal contraceptives. Scholars Research Library. *J. Nat. Prod. Plant Resour.* 1(4): 5-12.
- Laurence, D.R and A.L. Bacharach. (1964). *Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics*. London: Academic Press.
- Li, G.L., X.C. Liu, Y. Zhang, and H.R. Lin. (2006). Effect of aromatizable and non aromatizable androgens on the sex nversion of red-spotted grouper (*Ephinephelus akaara*). *Fish Physiol Biochem*, 32:25-33.
- Limbong, T. (2007). Pengaruh ekstrak ethanol kulit batang Pakettu (*F.superba* Miq) terhadap folikulogenesis ovarium mencit (*Mus musculus*). Surabaya: Universitas Airlangga.
- Nurliani, A. (2007). Penelusuran potensi antifertilitas kulit kayu Durian (*Durio zibethinus* Murr) melalui skrining fitokimia. *Journal Sains dan Terapan Kimia*. 2(1): 53 – 58.
- Nwofia, G. E., P. Ogimelukwe and C. Eji. (2012). Chemical composition of leaves, fruit pulp and seeds in some *Carica papaya* (L) morphotypes. *International Journal of Medicinal and Aromatic Plants*. 2: 200 – 206.
- Riyanto, A. (2001). Pengaruh pemberian suplemen madu pada induk mencit terhadap rasio jenis kelamin anaknya. *Berita Biologi*. 5(4): 439-440.
- Setyowati, E.A.W., D.R.S. Ariani, Ashadi, B. Mulyani, dan A. Hidayat. 2015. Aktivitas antifertilitas kontrasepsi dari kulit Durian (*Durio zibethinus* Murr.) varietas Petruk. Program Studi Pendidikan Kimia Jurusan Fmipa FKIP UNS. Surakarta, 57-126.
- Shabrina, A. (2013). hubungan perubahan keasaman vagina dengan kejadian fluor albus pada usia kehamilan 11-24 minggu di RS Mediorosa Cikarang Periode April-Juni 2013. Skripsi. PS Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan. UIN. Jakarta.
- 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.1:1-5.
- Sitasiwi, A.J. dan M.A. Djaelani. (2011) Studi awal upaya eksplorasi agensia imunokontrasepsi untuk regulasi fertilitas hewan liar: Pofil protein selama proses implantasi embrio Mencit (*Mus musculus L.*) BALB/c. *BIOMA*. Vol. 13(1): 39-45.
- Sitasiwi, A.J. dan S.M. Mardiaty. (2016). Efek antifertilitas ekstrak air dari biji *Carica papaya* terhadap keteraturan siklus estrus Mencit (*Mus musculus L.*) *ejournal2.undip.ac.id*.1(1): 1–7.
- Udoh, P. (1998). Studies on antifertility effect of Paw paw seeds (*Carica papaya*) on the gonads of male albino Rats. Pub. Med. Departement of Biological Sciences. University of Calabar. Nigeria.
- Udoh, P., I. Essien, and F. Udoh, (2005). Effects of *Carica papaya* (paw paw) seeds extract on the morphology of pituitary–gonadal axis of male Wistar rats. *Phytotherapy Research*. 19(12):1065–1068.
- Venkateswarlu, E. P. Dileep, R.P. R Kumar, and P. Sandhya, (2013). Evaluation of antidiabetic activity of *Carica papaya* seeds on Streptozocin induced Type-II diabetice rats. *Journal of Advanced Scientific Research*. 4(2): 38-41.
- Walansendow, R. M.R. Janette, and T. Lydia, (2016). Pengaruh pemberian ekstrak biji pepaya (*Carica papaya*) terhadap kualitas spermatozoa tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *Journal e-Biomedik (eBm)*. 4(1): 1-4.